

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 548**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2016 PCT/US2016/043406**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017 WO17015496**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2016 E 16745961 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3325483**

54 Título: **Procedimientos de preparación de derivados de benzodiazepina citotóxicos**

30 Prioridad:

21.07.2015 US 201562195023 P
26.04.2016 US 201662327973 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2020

73 Titular/es:

IMMUNOGEN, INC. (100.0%)
830 Winter Street
Waltham, MA 02451, US

72 Inventor/es:

GÉRARD, BAUDOIN;
SHIZUKA, MANAMI;
MILLER, MICHAEL LOUIS y
SILVA, RICHARD A.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 764 548 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos de preparación de derivados de benzodiazepina citotóxicos

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos procedimientos para preparar derivados de indolinobenzodiazepina citotóxicos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se ha demostrado que los conjugados de agentes de unión a células de dímeros de indolinobenzodiazepinas que tienen una funcionalidad imina y una funcionalidad amina muestran un índice terapéutico mucho más alto (relación entre la dosis máxima tolerada y la dosis mínima efectiva) *in vivo* en comparación con los derivados de benzodiazepinas previamente descritos que tienen dos funcionalidades de imina. Véase, por ejemplo, el documento WO 2012/128868. El procedimiento descrito anteriormente para preparar los dímeros de indolinobenzodiazepina con una funcionalidad imina y una funcionalidad amina implica una reducción parcial de los dímeros de indolinobenzodiazepina que tienen dos funcionalidades imina. La etapa de reducción parcial generalmente conduce a la formación de subproductos completamente reducidos y material de partida sin reaccionar, que requiere una etapa de purificación complicado y da como resultado un bajo rendimiento.

WO 2016/036794 A1 (ImmunoGen, Inc.) describe conjugados que comprenden agentes de unión celular y agentes citotóxicos, donde el agente de unión celular está unido covalentemente al agente citotóxico a través de un grupo aldehído obtenido de la oxidación de un resto 2-hidroxietilamina en el agente de unión celular; procedimientos de preparación y composiciones que comprenden tales conjugados; y procedimientos para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar un trastorno proliferativo en un mamífero usando tales conjugados.

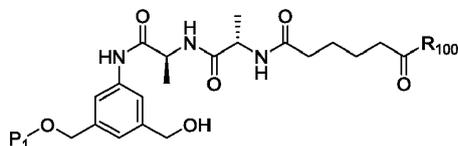
WO 2016/036801 A1 (ImmunoGen, Inc.) describe derivados de benzodiazepinas que tienen actividad antiproliferativa, conjugados de los compuestos de benzodiazepinas unidos a un agente de unión celular y composiciones y procedimientos útiles para inhibir el crecimiento anómalo o tratar un trastorno proliferativo en un mamífero usando estos compuestos o conjugados.

Por lo tanto, existe una necesidad de procedimientos mejorados para preparar los dímeros de indolinobenzodiazepinas que sean más eficientes y adecuados para el proceso de fabricación a gran escala.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona varios procedimientos para preparar compuestos de dímero de indolinobenzodiazepina y sus precursores sintéticos. En comparación con el procedimiento descrito anteriormente, los procedimientos de la presente invención pueden producir los compuestos de dímero deseados con un rendimiento superior sin la necesidad de etapas de purificación complicadas. Estos procedimientos son más adecuados para el proceso de fabricación a gran escala.

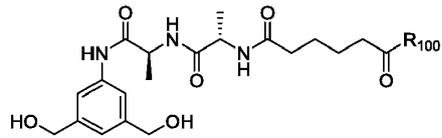
En una primera descripción, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (2d),



(2d)

o una sal del mismo, dicho procedimiento comprende introducir un grupo protector de alcohol en uno de los alcoholes primarios de un compuesto de fórmula (1d) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1d) con un reactivo protector de alcohol,

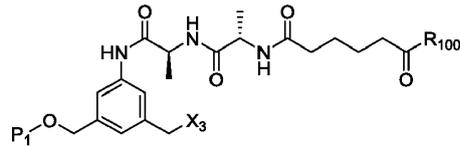
50



(1d)

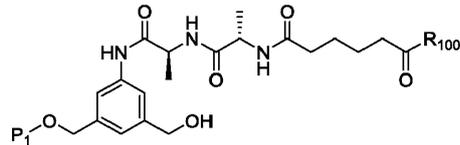
donde P_1 es el grupo protector de alcohol; y R_{100} es (C₁-C₃)alcoxi.

5 En una segunda descripción, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (13d),



(13d)

o una sal del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un reactivo de cloración con un compuesto de fórmula (2d),

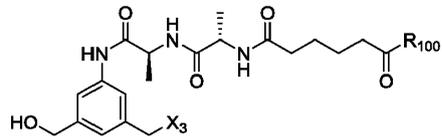


(2d)

donde P_1 es un grupo protector de alcohol; X_3 es -Cl; y R_{100} es (C₁-C₃)alcoxi.

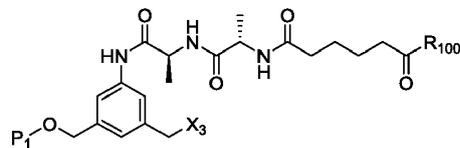
15

En una tercera descripción, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (14d),



(14d)

20 o una sal del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (13d),

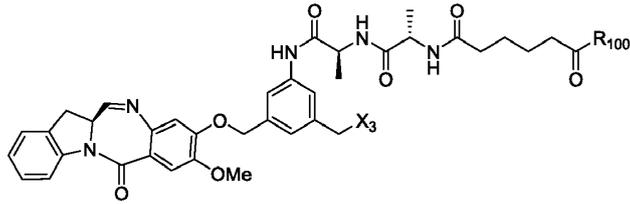


(13d)

con un reactivo desprotector de alcohol, donde P_1 es un grupo protector de alcohol; X_3 es -Cl; y R_{100} es (C₁-C₃)alcoxi.

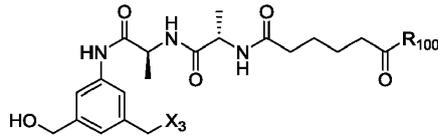
25

En una cuarta descripción, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (16d),



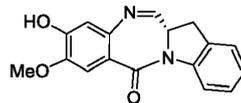
(16d)

5 o una sal del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14d),



(14d)

con un compuesto monomérico de fórmula (a₁),



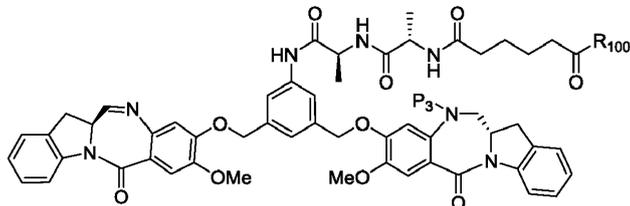
(a₁)

10

donde X₃ es -Cl; y R₁₀₀ es (C₁-C₃)alcoxi.

En una quinta descripción, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (18d),

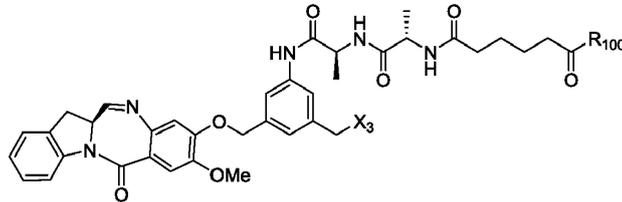
15



(18d)

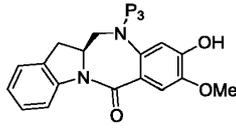
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (16d),

20



(16d)

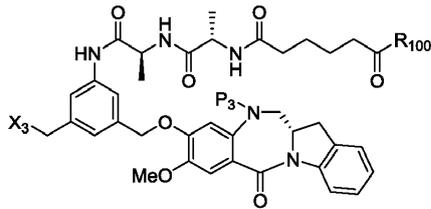
con un monómero reducido de fórmula (d₁):



(d₁)

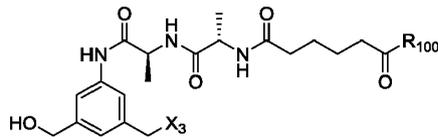
donde X₃ es -Cl; P₃ es H o un grupo protector de amina; y R₁₀₀ es (C₁-C₃)alcoxi.

5 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (17d),



(17d)

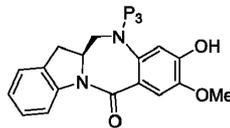
10 o una sal del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14d),



(14d)

con un compuesto monomérico de fórmula (d₁),

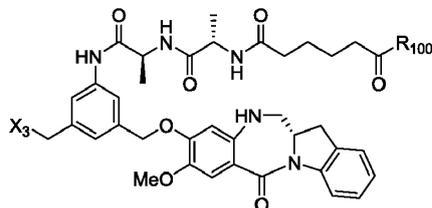
15



(d₁)

donde X₃ es -Cl; P₃ es H o un grupo protector de amina; y R₁₀₀ es (C₁-C₃)alcoxi.

20 En una sexta descripción, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (17d'):

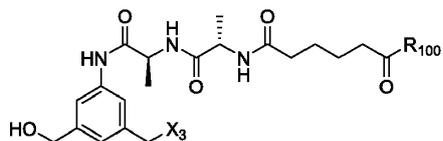


(17d')

o una sal del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (16d),

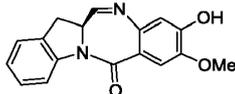
25

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14d):



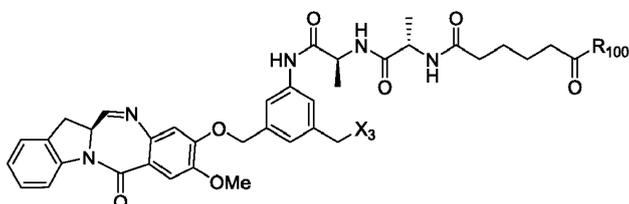
(14d)

5 o una sal del mismo, con un compuesto monomérico de fórmula (a₁),



(a₁)

para formar un compuesto de fórmula (16d):



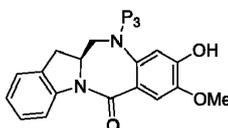
(16d)

10

o una sal del mismo; y

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (16d) con un monómero reducido de fórmula (d₁):

15

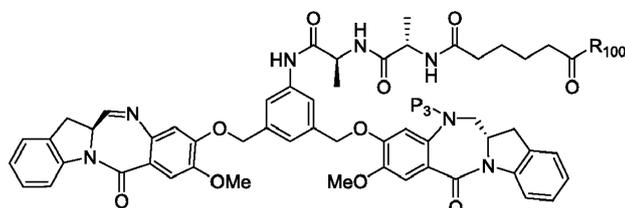


(d₁)

para formar un compuesto de fórmula (18d), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X₃ es -Cl; P₁ es un grupo protector de alcohol; P₃ es H o un grupo protector de amina; y R₁₀₀ es (C₁-C₃)alcoxi.

20

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (18d),

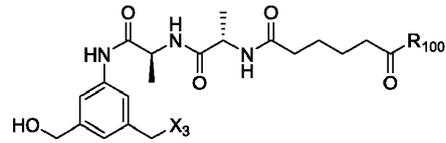


(18d)

25

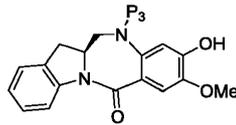
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho procedimiento comprende los pasos de:

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14d):



(14d)

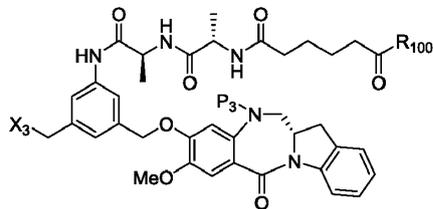
o una sal del mismo, con un compuesto monomérico reducido de fórmula (d₁),



(d₁)

5

para formar un compuesto de fórmula (17d):

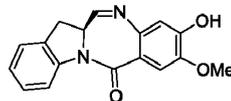


(17d)

10

o una sal del mismo; y

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17d) con un monómero de fórmula (a₁):



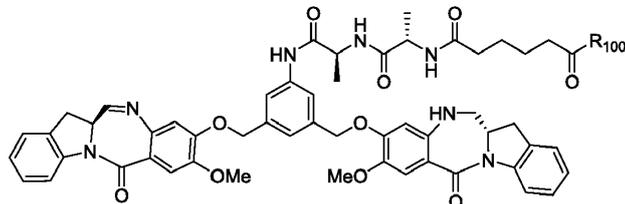
(a₁)

15

para formar un compuesto de fórmula (18d), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X₃ es -Cl; P₁ es un grupo protector de alcohol; P₃ es H o un grupo protector de amina; y R₁₀₀ es (C₁-C₃)alcoxi.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (1d'),

20

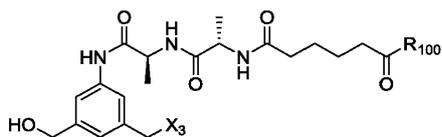


(1d')

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho procedimiento comprende los pasos de:

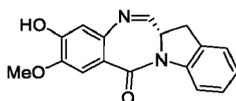
25

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14d):



(14d)

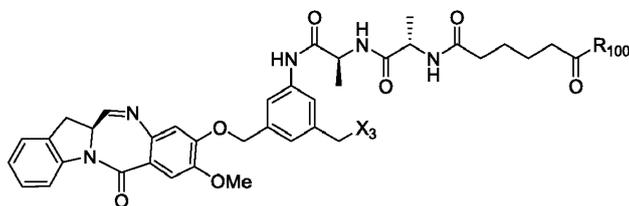
o una sal del mismo, con un compuesto monomérico de fórmula (a₁),



(a₁)

5

para formar un compuesto de fórmula (16d):

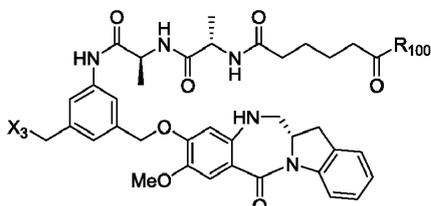


(16d)

10

o una sal del mismo;

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (16d) con un agente reductor de imina para formar un compuesto de fórmula (17d')

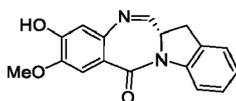


(17d')

15

o una sal del mismo; y

(3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17d') con un monómero de fórmula (a₁):



(a₁)

20

para formar el compuesto de fórmula (1d'); donde X₃ es -Cl; P₁ es un grupo protector de alcohol; y R₁₀₀ es (C₁-C₃)alcoxi.

25 **Breve descripción de las figuras**

Las figuras 1-13 muestran esquemas ejemplares para los procedimientos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30

A continuación, se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran

en las estructuras y las fórmulas adjuntas. Si bien la invención será descrita junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a tales realizaciones. Al contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalencias que pueden ser incluidas en el alcance de la presente invención conforme a las definiciones de las reivindicaciones. Un experto en la técnica podrá reconocer distintos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente invención que se podrían utilizar en la práctica de la presente invención.

Deberá entenderse que cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención puede combinarse con una o más realizaciones de la invención, a menos que se rechace explícitamente o sea inapropiado. La combinación de realizaciones no se limita a las combinaciones específicas reivindicadas mediante las múltiples reivindicaciones dependientes.

DEFINICIONES

15 «**Alquilo**» tal y como se usa en esta invención, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena ramificada o lineal saturada de uno a veinte átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, -CH₂CH(CH₃)₂, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, 1-heptilo, 1-octilo, y similares. Preferiblemente, el alquilo tiene de uno a diez átomos de carbono. Más preferentemente, el alquilo tiene uno a cuatro átomos de carbono.

«**Arilo**» significa un radical hidrocarbonado aromático monovalente de 6-18 átomos de carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras ejemplares como «Ar». Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado o un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, entre otros, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Preferentemente, arilo es un grupo fenilo.

El término «**halo**» o «**halógeno**» se refiere a F, Cl, Br o I. En una realización, el halógeno es Br o I.

Los términos «**compuesto**» o «**compuesto citotóxico**», «**dímero citotóxico**» y «**compuesto dímero citotóxico**» se usan indistintamente. Están destinados a incluir compuestos para los cuales se ha descrito una estructura o fórmula o cualquier derivado de la misma en la presente invención. El término también incluye, estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) y profármacos y sales de profármacos de un compuesto de todas las fórmulas descritas en la presente invención. El término también incluye cualquier solvato, hidrato y polimorfo de cualquiera de los anteriores. La recitación específica de «estereoisómeros», «isómeros geométricos», «tautómeros», «solvatos», «metabolitos», «sal», «profármaco», «sal de profármaco», «conjugados», «conjugados de sal», «solvato», «hidrato» o «polimorfo» en ciertos aspectos de la invención descritos en esta solicitud, no se interpretarán como una omisión prevista de estas formas en otros aspectos de la invención donde el término «compuesto» se usa sin la mención de estas otras formas.

El término «**precursor**» de un grupo dado se refiere a cualquier grupo que pueda conducir a ese grupo por cualquier desprotección, una modificación química o una reacción de acoplamiento.

El término «**quiral**» se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad de la pareja de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su pareja de imagen especular.

El término «**estereoisómero**» se refiere a compuestos que tienen una constitución química y conectividad idénticas, pero distintas orientaciones de sus átomos en el espacio que no pueden ser interconvertidas por rotación sobre enlaces simples.

«**Diastereómero**» hace referencia a un estereoisómero con dos o más centros quirales y cuyas moléculas no son imágenes especulares una de otra. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, por ejemplo, cristalización, electroforesis y cromatografía.

«**Enantiómeros**» hace referencia a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

- Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas aquí generalmente siguen S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la invención
- 5 pueden contener centros quirales o asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que formen parte de la presente invención todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, los que incluyen de modo no taxativo diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de estos, tales como mezclas racémicas. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, *esdecir*, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. Al describir un compuesto ópticamente activo, se utilizan los
- 10 prefijos D y L o R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Se utilizan los prefijos d y l o (+) y (-) para designar el signo de la rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, y (-) o l indican que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos salvo que son imágenes especulares uno del otro. También se puede hacer referencia a un estereoisómero específico como un enantiómero y una mezcla de tales
- 15 isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede producirse donde no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Las expresiones «mezcla racémica» y «racemato» hacen referencia a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas sin actividad óptica.
- 20 El término «**tautómero**» o «**forma tautomérica**» se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros por transferencia de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión.
- 25 Como se usa en esta invención, el término «**reactivo reductor de imina**» se refiere a un reactivo que es capaz de reducir un grupo funcional imina a un grupo funcional amina. En ciertas realizaciones, el reactivo reductor de imina es un reactivo reductor de hidruro. Los ejemplos de tales reactivos reductores de imina incluyen, pero no se limitan a, borohidruros (por ejemplo, borohidruro de sodio, triacetoxi borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de litio (LiBH₄), borohidruro de potasio (KBH₄), hidrógeno gaseoso e hidruro de litio y aluminio, formiato de amonio, borano, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), y bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro de sodio (Red-Al) En ciertas realizaciones, el reactivo reductor de imina es triacetoxiborohidruro de sodio.
- 30 El término «**grupo protector**» o «**resto protector**» se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales en el compuesto, un derivado del mismo o un conjugado del mismo. Por ejemplo, un «grupo protector de amino» o un «**resto protector de amino**» es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Tales grupos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, P. Wuts and T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 7, J. Wiley & Sons, NJ) y ejemplificado por carbamatos como carbamato de metilo y etilo, FMOC, carbamatos de etilo sustituidos, carbamatos escindidos por eliminación de 1,6-β (también denominado «**auto inmolativo**»), ureas, amidas, péptidos, derivados de alquilo y arilo. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc), 2-trimetilsililetilo, (2-fenil-2-trimetilsilil) etilo ,
- 35 triisopropilsiloxi, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, o 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase P. G.M. Wuts & T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 2007.
- 40 Un «**grupo protector de alcohol**» o un «**resto protector de alcohol**» es un sustituyente unido a un grupo alcohol que bloquea o protege la funcionalidad del alcohol en el compuesto. Tales grupos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, P. Wuts and T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 2, J. Wiley & Sons, NJ). El grupo protector de alcohol adecuado incluye, pero no se limita a, pivaloilo, metoximetilo, 2-metoxietoximetilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, difenilmetilo, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, bencilo, benzoilo, *para*-fenilbenzoilo, 2,4,6-trimetilbenzoilo,
- 45 *para*-bromobenzoilo, *para*-nitrobenzoilo, picolinoilo, nicotinoilo, 5-dibenzosuberilo, tritilo/trifenilmetilo o tris(4-*tert*-butilfenil)metilo y varios grupos protectores de sililo (por ejemplo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, trimetilsililo, triisopropilsililo, tribencilsililo, trifenilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo, 2-trimetilsililo (TEOC) o [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo). En ciertas realizaciones, el grupo protector de alcohol está impedido estéricamente. En ciertas realizaciones, el grupo protector de alcohol es preferiblemente
- 50 metoximetilo, tetrahidropirano, 2-metoxietoximetilo, *p*-metoxibencilo, benciloximetilo o 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo. Más preferiblemente, el grupo protector de alcohol es 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo. En ciertas realizaciones, el grupo protector de alcohol es un grupo protector de sililo, preferiblemente, trietilsililo, triisopropilsililo o *tert*-butildimetilsililo.
- 60

Más preferiblemente, el grupo protector de alcohol es terc-butildimetilsililo.

Un «**reactivo protector de alcohol**» como se usa en esta invención se refiere a un reactivo que introduce un grupo protector de alcohol en un grupo alcohol.

5

Un «**grupo protector de alcohol lábil ácido**» es un grupo protector de alcohol que no es estable en condiciones ácidas y libera el grupo protector de alcohol para formar alcohol libre. Los ejemplos de un grupo protector de alcohol lábil ácido incluyen, pero no se limitan a, acetato, alilo, metoximetilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 5-dibenzosuberilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, 2-(fenilseleno)etilo, tritilo/trifenilmetilo, tris(4-*tert*-butilfenil)metilo, y

10

varios grupos protectores de sililo (por ejemplo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, tribencilsililo, trifenilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo, 2-trimetilsililo (TEOC) o [2-(trimetilsilil)etoxi]metil). En ciertas realizaciones, el grupo protector de alcohol es un grupo protector de sililo, preferiblemente, trietilsililo, triisopropilsililo o terc-butildimetilsililo. Más preferiblemente, el grupo protector de alcohol es terc-butildimetilsililo.

15

Como se usa aquí, el término «**reactivo desprotector de alcohol**» se refiere a un reactivo que es capaz de escindir un grupo protector de alcohol para formar alcohol libre. Tales grupos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, P. Wuts and T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 2, J. Wiley & Sons, NJ). Los ejemplos de tales reactivos desprotectores de alcohol incluyen, pero no se limitan a, fluoruro de tetra-*n*-butilamonio,

20

difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio, fluoruro de hidrógeno o un solvato del mismo, fluoruro de hidrógeno piridina, tetrafluoruro de silicio, ácido hexafluorosilícico, fluoruro de cesio, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, *p*-toluenosulfonato de piridinio, ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH), ácido fórmico, ácido periódico. En ciertas realizaciones, el reactivo desprotector de alcohol es ácido clorhídrico o fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF). En ciertas realizaciones, el agente desprotector de alcohol es fluoruro de hidrógeno-piridina (HF-piridina).

25

Como se usa en este documento, «**grupo desprotector de amina**» se refiere a un reactivo que es capaz de escindir un grupo protector de amina para formar una amina libre. Tales grupos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, P. Wuts and T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 7, J. Wiley & Sons, NJ). Los ejemplos de tales reactivos desprotectores de amina incluyen, pero no se limitan a, fluoruro de tetra-*n*-butilamonio,

30

ácido acético, fluoruro de hidrógeno, piridina, fluoruro de cesio, piperidina, morfina o ácido trifluoroacético.

Como se usa en este documento, «**agente activador de alcohol**» se refiere a un reactivo que aumenta la reactividad de un grupo hidroxilo, convirtiendo así al grupo hidroxilo en un mejor grupo saliente. Los ejemplos de tales agentes activadores de alcohol incluyen cloruro de *p*-toluenosulfonilo, cloruro de tionilo, anhídrido trifílico, cloruro de mesilo, anhídrido de mesilo, trifenilfosfina, cloruro de acilo, 4-dimetilaminopiridina y otros. En ciertas realizaciones, el agente activador de alcohol es cloruro de tionilo. En cierta realización, el agente activador de alcohol es trifenilfosfina.

35

La frase «**sal farmacéuticamente aceptable**» como se usa en esta invención, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato «mesilato», etanosulfonato, benzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, pamoato (es decir, sales de 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), metales alcalinos (*p. ej.*, sales de sodio y potasio), metales alcalinotérreos (*p. ej.*, sales de magnesio)

40

y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede comprender la inclusión de otra molécula como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo con carga en su estructura. Las instancias en las que átomos con carga múltiples son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden presentar múltiples contraiones. Por consiguiente, una sal farmacéuticamente

45

aceptable puede tener uno o más átomos con carga y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier procedimiento disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y

50

similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosídico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa hidroxilado, tal como ácido cítrico o tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico o similares.

55

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica, tal

60

como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero de modo no taxativo, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La frase «**farmacéuticamente aceptable**» indica que la sustancia o composición tiene que ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que se esté tratando.

10

El término «**grupo saliente**» se refiere a un grupo de restos cargados o no cargados que salen durante una sustitución o desplazamiento nucleofílico. Dichos grupos salientes son conocidos en la técnica e incluyen, entre otros, halógenos, ésteres, alcoxi, hidroxilo, tosilatos, triflatos, mesilatos, nitrilos, azida, carbamato, disulfuros, tioéteres, tioésteres y compuestos de diazonio.

15

Como se usa en esta invención, el término «**reactivo halogenante**» se refiere a un reactivo que convierte un grupo alcohol en un grupo haluro. Un «**reactivo bromante**» es un reactivo que convierte un grupo de alcohol en un grupo de bromuro. Un «**reactivo de yodación**» es un reactivo que convierte un grupo de alcohol en un grupo de yoduro. Un «**reactivo de cloración**» es un reactivo que convierte un grupo de alcohol en un grupo de cloruro. Los reactivos de bromación ejemplares incluyen, pero no se limitan a, bromo, ácido bromhídrico, tetrabromuro de carbono, tribromuro de fósforo y bromuro de potasio. Los reactivos de yodación ejemplares incluyen, pero sin limitarse, ácido yodhídrico, yodo, tetrayoduro de carbono, triyoduro de fósforo, yoduro de sodio o yoduro de potasio. Los ejemplos de reactivos de cloración incluyen, entre otros, tetracloruro de carbono, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de sulfurilo, cloruro de tionilo, cloruro de cianuro, *N*-clorosuccinimida, oxiclорuro de fósforo (V), pentacloruro de fósforo y tricloruro de fósforo.

20

En una realización específica, el reactivo de cloración es cloruro de metanosulfonilo.

25

Como se usa en este documento, un «**reactivo sulfonante**» se refiere a un reactivo que convierte un grupo alcohol en un grupo éster sulfonato. Preferiblemente, el reactivo sulfonante es un anhídrido sulfónico, tal como anhídrido metanosulfónico, o un cloruro sulfónico, tal como cloruro de metanosulfonilo (MsCl).

30

Como se usa en esta invención, un «**éster activado**» se refiere a un grupo éster que se desplaza fácilmente por un grupo hidroxilo o amino. Los ésteres activados ejemplares incluyen, pero no se limitan a nitrofenilo (*p. ej.*, 2 o 4-nitrofenil) éster, dinitrofenilo (*p. ej.*, 2,4-dinitrofenil) éster, sulfo-tetrafluorfenilo (*p. ej.*, 4-sulfo-2,3,5,6-tetrafluorfenil) éster, pentafluorfenil éster, nitropiridilo (*p.ej.*, 4-nitropiridil) éster, trifluoroacetato y acetato.

35

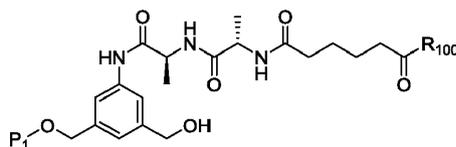
Como se usa en esta invención, un «**reactivo de esterificación**» se refiere a un reactivo que convierte un grupo alcohol en un grupo éster. Los ejemplos de reactivos de esterificación incluyen, entre otros, ácido nitrobenzoide (*p. ej.*, ácido 2 o 4-nitrobenzoico), ácido dinitrobenzoide (*p. ej.*, ácido 2,4-dinitrobenzoico), ácido sulfo-tetrafluorbenzoide (*p. ej.*, ácido 4-sulfo-2,3,5,6-tetrafluorbenzoico), ácido pentafluorbenzoico, ácido nitropiridincarboxílico (*p. ej.*, ácido 4-nitro-2-piridina carboxílico, ácido trifluoroacético y ácido acético, o cloruro de acilo, anhídrido de ácido u otros derivados de ácido carboxílico activado del mismo).

40

PROCEDIMIENTOS DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención proporciona nuevos procedimientos para preparar compuestos de dímero de indolinobenzodiazepina que tienen una funcionalidad imina y una funcionalidad amina. En comparación con los procedimientos conocidos en la técnica, los presentes procedimientos pueden producir los compuestos de dímero deseados con mayor rendimiento y sin el uso de purificación por HPLC.

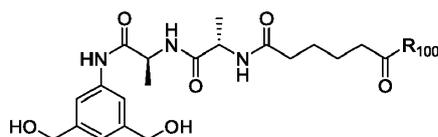
En la primera descripción, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (2d),



(2d)

o una sal del mismo, dicho procedimiento comprende introducir un grupo protector de alcohol en uno de los alcoholes primarios de un compuesto de fórmula (1d) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1d) con un reactivo protector de alcohol,

50



(1d)

donde P₁ es el grupo protector de alcohol; y R₁₀₀ es (C₁-C₃)alcoxi.

5

Los procedimientos específicos para preparar el compuesto de fórmula (2d) descrito anteriormente para el grupo protector de alcohol están impedidos estéricamente.

En otro procedimiento específico, el grupo protector de alcohol es pivaloilo, metoximetilo, 2-metoxietoximetilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, difenilmetilo, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, bencilo, benzoilo, *para*-fenilbenzoilo, 2,4,6-trimetilbenzoilo, *para*-bromobenzoilo, *para*-nitrobenzoilo, picolinoilo, nicotinoilo, 5-dibenzosuberilo, tritil/trifenilmetilo o tris (4-*tert*-butilfenil)metilo. El grupo protector de alcohol es preferiblemente metoximetilo, tetrahidropiranilo, 2-metoxietoximetilo, *p*-metoxibencilo, benciloximetilo o 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. Incluso más preferiblemente, el grupo protector de alcohol es 2,2,2-
15 tricloroetoxicarbonilo.

En otro procedimiento específico, el grupo protector de alcohol es un grupo protector de sililo. Por ejemplo, el grupo protector de sililo es dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, trimetilsililo, triisopropilsililo, tribencilsililo, trifenilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo, 2-trimetilsililo (TEOC) o [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. Preferiblemente, el grupo protector de sililo es trietilsililo, triisopropilsililo o *tert*-butildimetilsililo. Más preferiblemente, el grupo protector de sililo es *tert*-butildimetilsililo.
20

El grupo protector de sililo se puede introducir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1d) con R³-Cl, R³-Br, R³-I o R³-OSO₂CF₃ (colectivamente el reactivo protector de alcohol) en presencia de una base, donde R³ es dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, trimetilsililo, triisopropilsililo, tribencilsililo, trifenilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. La relación molar del reactivo protector de alcohol al compuesto de fórmula (1d) puede estar entre 0,8-1,2, entre 1 y 5, entre 1 y 2, entre 1 y 1,5, entre 1 y 1,4, entre 1 y 1,3, entre 1 y 1,2, o entre 1 y 1,1. Se pueden usar menos de 2 equivalentes molares del reactivo protector de alcohol con respecto al compuesto de fórmula (1d). Preferiblemente, se usa 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1 o 1,0 equivalentes molares del reactivo protector de alcohol con respecto al compuesto de fórmula (1d).
30

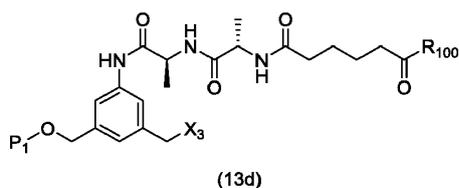
La base puede ser una base no nucleófila. Los ejemplos de bases no nucleófilas incluyen, pero sin limitarse, imidazol, trietilamina, diisopropilamina, piridina, 2,6-lutidina, 1,8-diazabicyclo[7.1.1]undec-7-eno o tetrametilpiperidina. Preferiblemente, la base no nucleófila es imidazol. Se puede usar un exceso molar de la base. Se pueden usar más de 2 equivalentes molares de la base (por ejemplo, base no nucleófila) en relación con el compuesto de fórmula (1d).
35

La reacción entre el compuesto de fórmula (1d) y R³-Cl, R³-Br, R³-I o R³-OSO₂CF₃ puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador que facilite la introducción del grupo protector de sililo. Cualquier catalizador adecuado conocido en la técnica (véase, por ejemplo, P. Wuts and T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 2, J. Wiley & Sons, NJ) puede utilizarse en la reacción. Los catalizadores ejemplares incluyen, pero sin limitarse, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,1,3,3-tetrametilguanidina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).
40

Se puede usar cualquier disolvente orgánico adecuado para los procedimientos de la primera descripción. Los disolventes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, DMF, CH₂Cl₂, dicloroetano, THF, dimetilacetamida, etc. En ciertos procedimientos, se usa DMF como disolvente.
45

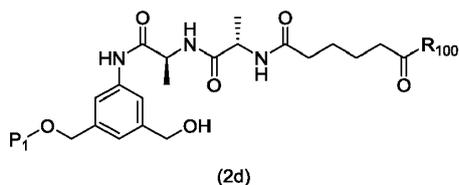
En otro procedimiento específico, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (2d) comprende hacer reaccionar el compuesto de (1d) con TBSCl en presencia de una base no nucleófila. La base puede ser imidazol o DIPEA. En un procedimiento específico, la base es imidazol. En otro procedimiento específico, la base es DIPEA.
50

En la segunda descripción, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (13d),



o una sal del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un reactivo de cloración con un compuesto de fórmula (2d),

5



donde P₁ es un grupo protector de alcohol; X₃ es -Cl; y R₁₀₀ es (C₁-C₃)alcoxi.

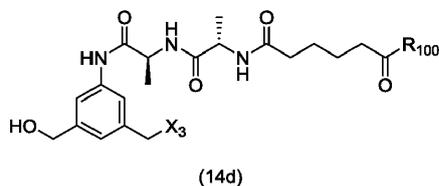
- 10 En procedimientos específicos de la segunda descripción, el grupo protector de alcohol es pivaloilo, metoximetilo, 2-metoxietoximetilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, difenilmetilo, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, bencilo, benzoilo, *para*-fenilbenzoilo, 2,4,6-trimetilbenzoilo, *para*-bromobenzoilo, *para*-nitrobenzoilo, picolinoilo, nicotinoilo, 5-dibenzosuberilo, tritil/trifenilmetilo o tris (4-*tert*-butilfenil)metilo. El grupo protector de alcohol es preferiblemente metoximetilo, tetrahidropiranilo, 2-metoxietoximetilo, 15 *p*-metoxibencilo, benciloximetilo o 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. Incluso más preferiblemente, el grupo protector de alcohol es 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo.

En otro procedimiento específico, el grupo protector de alcohol es un grupo protector de sililo. Por ejemplo, el grupo protector de sililo es dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, trimetilsililo, triisopropilsililo, tribencilsililo, 20 trifenilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo, 2-trimetilsililo (TEOC) o [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. Preferiblemente, el grupo protector de sililo es trietilsililo, triisopropilsililo o *tert*-butildimetilsililo. Más preferiblemente, el grupo protector de sililo es *tert*-butildimetilsililo.

En un procedimiento, se usa la base. La base puede ser una base no nucleófila. Los ejemplos de bases no nucleófilas 25 incluyen, entre otros, trietilamina, imidazol, diisopropililamina (DIPEA), piridina, 2,6-lutidina, dimetilformamida, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o tetrametilpiperidina. Preferiblemente, la base no nucleófila es piridina.

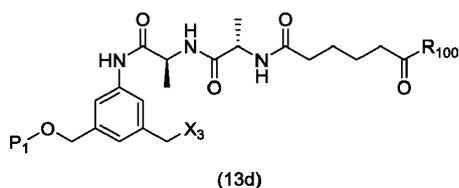
Se puede usar cualquier disolvente orgánico adecuado para los procedimientos de la segunda descripción. Los disolventes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, DMF, CH₂Cl₂, dicloroetano, THF, dimetilacetamida, etc. En 30 ciertos procedimientos, se usa DMF como disolvente.

En una tercera divulgación, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (14d),



35

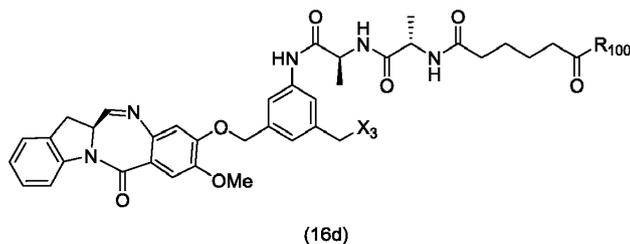
o una sal del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (13d),



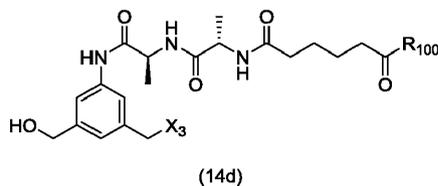
con un reactivo desprotector de alcohol, donde P_1 es un grupo protector de alcohol; X_3 es -Cl; y R_{100} es (C_1 - C_3)alcoxi.

En un procedimiento específico de la tercera divulgación, el reactivo desprotector de alcohol es fluoruro de tetra-n-butilamonio, difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio, fluoruro de hidrógeno o un solvato del mismo, fluoruro de hidrógeno piridina, tetrafluoruro de silicio, ácido hexafluorosilícico, fluoruro de cesio, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, p-toluensulfonato de piridinio, ácido p-toluenosulfónico (p-TsOH), ácido fórmico, ácido periódico. Preferiblemente, el reactivo desprotector de alcohol es fluoruro de hidrógeno piridina.

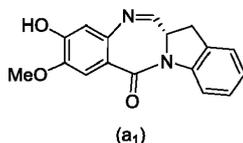
En la cuarta descripción, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (16d),



o una sal del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14d),



con un compuesto monomérico de fórmula (a_1),



donde X_3 es -Cl; y R_{100} es (C_1 - C_3)alcoxi.

En un procedimiento específico de la cuarta descripción, el compuesto de fórmula (14d) se hace reaccionar con un monómero de fórmula (a_1) en presencia de un agente activador de alcohol. En un procedimiento, el agente activador de alcohol es una trialquilfosfina, triarilfosfina o triheteroarilfosfina. En un procedimiento específico, el agente activador de alcohol es trimetilfosfina, tributilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, tri(m-tolil)fosfina, tri(p-tolil)fosfina, tri(2-piridil)fosfina, tri(3-piridil)fosfina, tri(4-piridil)fosfina o [4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecil)fenil]difenilfosfina. En otro procedimiento, el agente activador de alcohol puede ser un reactivo similar a la fosfina, como (tributilfosforanilideno)acetonitrilo, (cianometileno)tributilfosforano (CMBP) o (cianometileno)trimetilfosforano (CMMP).

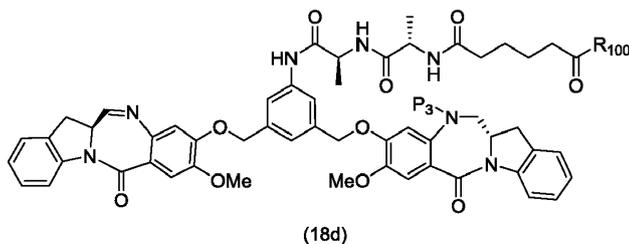
En un procedimiento más específico, el agente activador de alcohol es trifenilfosfina. En un procedimiento, el agente activador de alcohol puede estar unido a polímero o soportado por polímero, tal como trialquil fosfina, triarilfosfina (por ejemplo, trifenilfosfina) unida a polímero o soportada por polímero o triheteroarilfosfina.

En otro procedimiento específico de la cuarta descripción, el compuesto de fórmula (14d) se hace reaccionar con un monómero de fórmula (a_1) en presencia de un azodicarboxilato. En un procedimiento, el azodicarboxilato se selecciona de entre el grupo que consiste en: azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP), azodicarboxilato de ditertbutilo (DTAD), 1,6-dimetil-1,5,7-hexahidro-1,4,6,7-tetrazocina-2,5-diona (DHTD), di-(4-clorobencil)azodicarboxilato (DCAD), dimorfolida azodicarboxilica, N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (TMAD), N,N,N',N'-tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA), 4,4'-azopiridina, bis(2,2,2-tricloroetil)azodicarboxilato, o-(terc-butildimetilsililo)-N-tosilhidroxilamina, di-(4-clorobencil)azodicarboxilato, 1,6-dimetil-1,5,7-hexahidro-1,4,6,7-tetrazocina-2,5-diona cíclica (DHTD), acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD), azodicarboxilato de di-2-metoxietilo, azodicarboxilato de di-(4-clorobencil) y azodicarboxilato de bis(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-tridecafluorononil). Más específicamente, el azodicarboxilato es DIAD. En un procedimiento, el azodicarboxilato está unido a polímero o soportado por polímero, tal como alquilazodicarboxilato

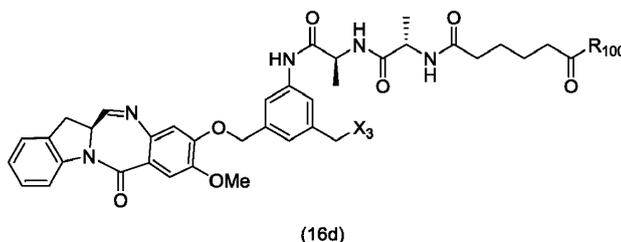
soportado por polímero (*p. ej.*, DEAD, DIAD, DTAD o ADDP unidos a polímeros).

En otros procedimientos específicos de la cuarta descripción, el compuesto de fórmula (14d) se hace reaccionar con un monómero de fórmula (a₁) en presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato. En un procedimiento, el azodicarboxilato se selecciona de entre el grupo que consiste en: azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) y azodicarboxilato de ditertbutilo (DTAD). Más específicamente, el azodicarboxilato es DIAD.

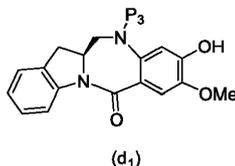
En la quinta descripción, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (18d),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (16d),



con un monómero reducido de fórmula (d₁):

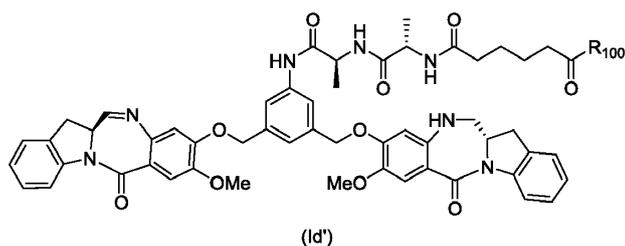


donde X₃ es -Cl; P₃ es H o un grupo protector de amina; y R₁₀₀ es (C₁-C₃)alcoxi.

En un procedimiento de la quinta divulgación, la reacción entre el compuesto de fórmula (16d) y el monómero reducido de fórmula (d₁) se lleva a cabo en presencia de una base. En un procedimiento específico, la base es carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio. Preferiblemente, la base es carbonato de potasio.

Se puede usar cualquier disolvente orgánico adecuado para los procedimientos de la quinta descripción. En un procedimiento, el disolvente es un disolvente aprótico polar. Los disolventes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida (DMF), CH₂Cl₂, dicloroetano, THF, dimetilacetamida, etc. En ciertos procedimientos, se utiliza dimetilformamida o dimetilacetamida como disolvente.

En un procedimiento específico de la quinta descripción, el compuesto de fórmula (16d) se hace reaccionar con un monómero reducido de fórmula (d₁), donde P₃ es H, para formar un compuesto de fórmula (1d')

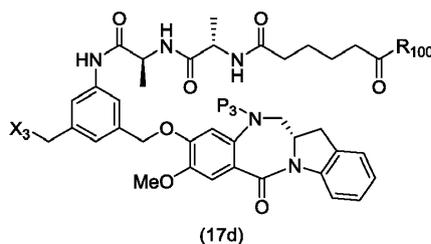


En otro procedimiento de la quinta divulgación, P_3 es un grupo protector de amina. Se puede usar cualquier grupo protector de amina adecuado en el procedimiento descrito anteriormente. En un procedimiento, el grupo protector de amina es 2-trimetilsiletilo, (2-fenil-2-trimetilsilil)etilo, trisopropilsiloxi, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, o 2,2,2,2-tricloroetoxycarbonilo.

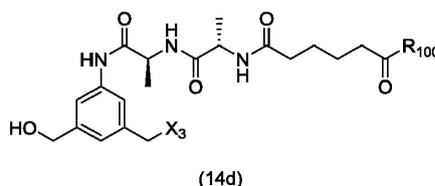
10 Cuando P_3 es un grupo protector de amina, el compuesto de fórmula (18d) se hace reaccionar adicionalmente con un reactivo desprotector de amina para formar un compuesto de fórmula (1d').

Los ejemplos de reactivos desprotectores de amina adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos seleccionados de entre el grupo que consiste en fluoruro de tetra-n-butilamonio, ácido acético, fluoruro de hidrógeno, piridina, fluoruro de cesio, piperidina, morfolina o ácido trifluoroacético.

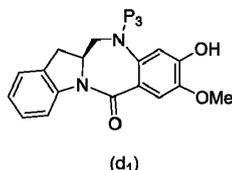
15 El primer aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (17d),



20 o una sal del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14d),



25 con un compuesto monomérico de fórmula (d1),



donde X_3 es -Cl; P_3 es H o un grupo protector de amina; y R_{100} es (C_1-C_3) alcoxi.

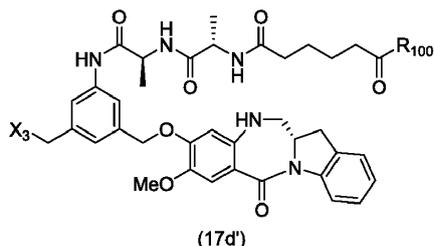
30 En una realización específica, para los procedimientos del primer aspecto, el compuesto de fórmula (14d) se hace reaccionar con un monómero de fórmula (d1) en presencia de un agente activador de alcohol. En una realización específica, el agente activador de alcohol es trimetilfosfina, tributilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, tri(m-tolil)fosfina, tri(p-tolil)fosfina, tri(2-piridil)fosfina, tri(3-piridil)fosfina, tri(4-piridil)fosfina o [4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecil)fenil]difenilfosfina. En otra realización, el agente activador de alcohol puede ser un reactivo similar a la fosfina, como (tributilfosforanilideno)acetonitrilo, (cianometileno)tributilfosforano (CMBP) o (cianometileno)trimetilfosforano (CMMP). En una realización más específica, el agente activador de alcohol es

trifenilfosfina. En una realización, el agente activador de alcohol puede estar unido a polímero o soportado por polímero, tal como trialquil fosfina, triarilfosfina (por ejemplo, trifenilfosfina) unida a polímero o soportada por polímero o triheteroarilfosfina.

5 En otra realización específica, para los procedimientos del primer aspecto, el compuesto de fórmula (14d) se hace reaccionar con un monómero de fórmula (d_1) en presencia de un azodicarboxilato. En una realización, el azodicarboxilato se selecciona de entre el grupo que consiste en: azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP), azodicarboxilato de ditertbutilo (DTAD), 1,6-dimetil-1,5,7-hexahidro-1,4,6,7-tetrazocina-2,5-diona (DHTD), di-(4-clorobencil)azodicarboxilato (DCAD), dimorfolida
10 azodicarboxilato, N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (TMAD), N,N,N',N'-tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA), 4,4'-azopiridina, bis (2,2,2-tricloroetil)azodicarboxilato, o-(terc-butildimetilsililo)-N-tosilhidroxilamina, di-(4-clorobencil)azodicarboxilato, 1,6-dimetil-1,5,7-hexahidro-1,4,6,7-tetrazocina-2,5-diona cíclica (DHTD), acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD), azodicarboxilato de di-2-metoxietilo, azodicarboxilato de di-(4-clorobencil) y azodicarboxilato de bis(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-tridecafluorononil). Más específicamente, el azodicarboxilato es
15 DIAD. En una realización, el azodicarboxilato está unido a polímero o soportado por polímero, tal como alquilazodicarboxilato soportado por polímero (*p. ej.*, DEAD, DIAD, DTAD o ADDP unidos a polímeros).

En otra realización específica más, para los procedimientos del primer aspecto, el compuesto de fórmula (14d) se hace reaccionar con un monómero de fórmula (d_1) en presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato. En una realización,
20 el azodicarboxilato se selecciona de entre el grupo que consiste en: azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) y azodicarboxilato de ditertbutilo (DTAD). Más específicamente, el azodicarboxilato es DIAD.

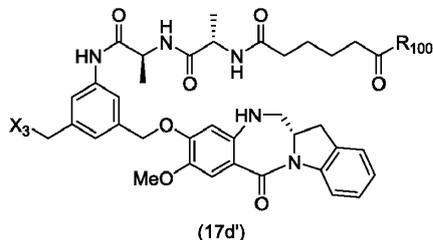
En otra realización específica del primer aspecto, P_3 es H y el compuesto de fórmula (14d) se hace reaccionar con el
25 compuesto monomérico de fórmula (d_1) para formar un compuesto de fórmula (17d'):



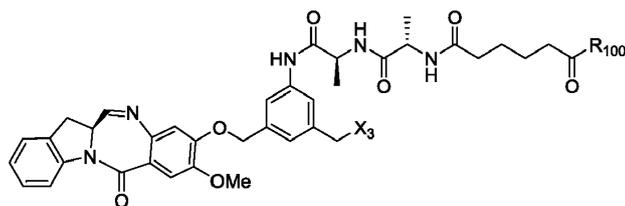
En otra realización específica del primer aspecto, P_3 es un grupo protector de amina y el procedimiento comprende
30 además la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17d) con un reactivo desprotector de amina para formar un compuesto de fórmula (17d').

Los ejemplos de reactivo desprotector de amina adecuado incluyen, pero no se limitan a, el reactivo desprotector de amina se selecciona de entre el grupo que consiste en fluoruro de tetra-n-butilamonio, ácido acético, fluoruro de
35 hidrógeno, piridina, fluoruro de cesio, piperidina, morfolina o ácido trifluoroacético.

En la sexta descripción, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (17d'):



40 o una sal del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (16d),

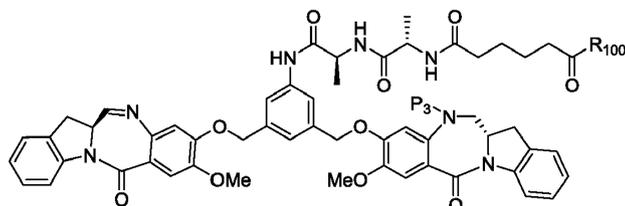


(16d)

con un agente reductor de imina, donde X_3 es $-Cl$; y R_{100} es (C_1-C_3) alcoxi.

- 5 En un procedimiento específico, para los procedimientos de la sexta descripción, el agente reductor de imina es un agente reductor de hidruro. Los ejemplos de agentes reductores de hidruro adecuados incluyen, pero no se limitan a, borohidruro de sodio, triacetoxi borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, gas hidrógeno, formiato de amonio, borano, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), borohidruro de litio ($LiBH_4$), borohidruro de potasio (KBH_4) o bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro de sodio (Red-Al). En
10 un procedimiento particular, el agente reductor de hidruro es triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$).

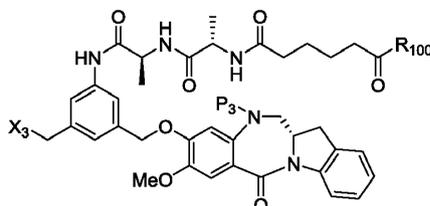
En el segundo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (18d),



(18d)

15

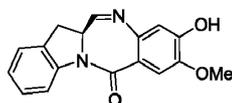
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (17d):



(17d)

20

con un monómero de fórmula (a_1):

(a₁)

25

donde X_3 es $-Cl$; P_3 es H o un grupo protector de amina; y R_{100} es (C_1-C_3) alcoxi.

- En una realización, para procedimientos del segundo aspecto, la reacción entre el compuesto de fórmula (17d) y el monómero de fórmula (a_1) se lleva a cabo en presencia de una base. En una realización específica, la base es
30 carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio. Preferiblemente, la base es carbonato de potasio.

- Se puede usar cualquier disolvente orgánico adecuado para los procedimientos del segundo aspecto. En una realización, el solvente es un solvente aprótico polar. Los solventes ejemplares incluyen, pero no se limitan a,
35 dimetilformamida (DMF), CH_2Cl_2 , dicloroetano, THF, dimetilacetamida, etc. En ciertas realizaciones, se utiliza

dimetilformamida o dimetilacetamida como disolvente.

En una realización específica del segundo aspecto, el compuesto de fórmula (17d) se hace reaccionar con el monómero de fórmula (a₁), donde P₃ es H, para formar un compuesto de fórmula (1d').

5

En otra realización específica del segundo aspecto, P₃ es un grupo protector de amina. Se puede usar cualquier grupo protector de amina adecuado en el procedimiento descrito anteriormente. En una realización, el grupo protector de amina es 2-trimetilsiletilo, (2-fenil-2-trimetilsilil)etilo, trisopropilsiloxi, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, o 2,2,2,2-tricloroetoxycarbonilo.

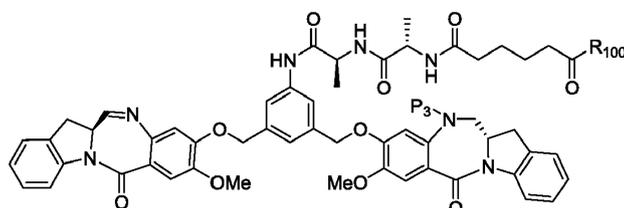
10

Cuando P₃ es un grupo protector de amina, el compuesto de fórmula (18d) se hace reaccionar adicionalmente con un reactivo desprotector de amina para formar un compuesto de fórmula (1d').

Los ejemplos de reactivo desprotector de amina adecuado incluyen, pero no se limitan a, el reactivo desprotector de amina se selecciona de entre el grupo que consiste en fluoruro de tetra-n-butilamonio, ácido acético, fluoruro de hidrógeno, piridina, fluoruro de cesio, piperidina, morfolina o ácido trifluoroacético.

En el tercer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (18d),

20

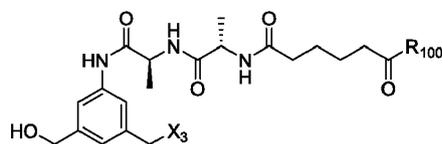


(18d)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho procedimiento comprende los pasos de:

25

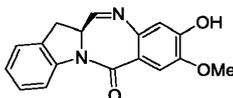
(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14d):



(14d)

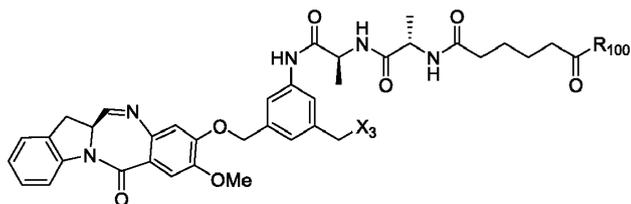
o una sal del mismo, con un compuesto monomérico de fórmula (a₁),

30



(a₁)

para formar un compuesto de fórmula (16d):

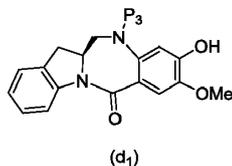


(16d)

35

o una sal del mismo; y

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (16d) con un monómero reducido de fórmula (d₁):



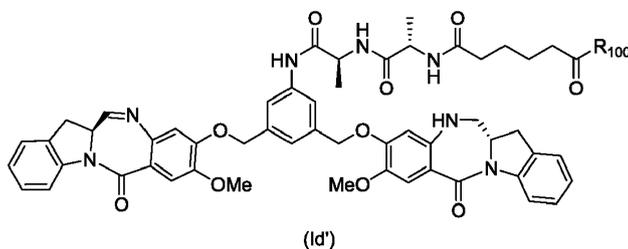
5

para formar un compuesto de fórmula (18d), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X₃ es -Cl; P₁ es un grupo protector de alcohol; P₃ es H o un grupo protector de amina; y R₁₀₀ es (C₁-C₃)alcoxi.

10 Las condiciones y reactivos para el procedimiento del tercer aspecto son los descritos anteriormente en la cuarta y/o quinta divulgación(es) y cualquier procedimiento específico descrito en las mismas.

En una realización específica, para el procedimiento del tercer aspecto, P₃ es H, el compuesto de fórmula (16d) se hace reaccionar con un monómero reducido de fórmula (d₁) para formar un compuesto de fórmula (1d')

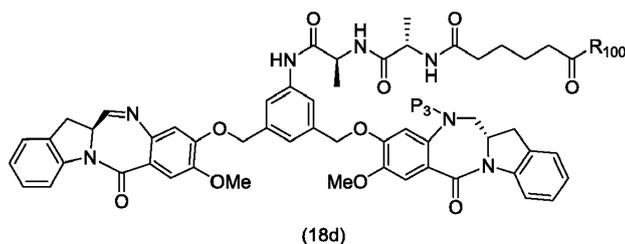
15



En otra realización específica, para el procedimiento del tercer aspecto, P₃ es un grupo protector de amina y el procedimiento comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula (18d) con un reactivo desprotector de amina para formar un compuesto de fórmula (1d').

20

En el cuarto aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (18d),

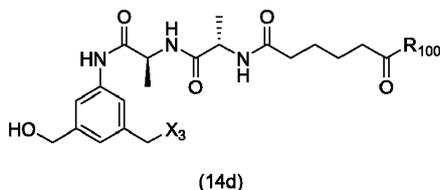


25

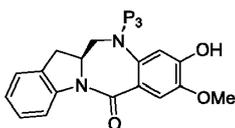
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho procedimiento comprende los pasos de:

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14d):

30

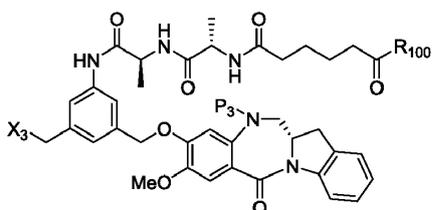


o una sal del mismo, con un compuesto monomérico reducido de fórmula (d₁),



(d1)

para formar un compuesto de fórmula (17d):



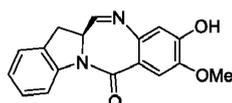
(17d)

5

o una sal del mismo; y

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17d) con un monómero de fórmula (a1):

10



(a1)

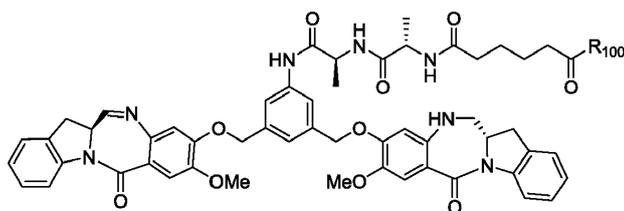
para formar un compuesto de fórmula (18d), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X3 es -Cl; P1 es un grupo protector de alcohol; P3 es H o un grupo protector de amina; y R100 es (C1-C3)alcoxi.

15

Las condiciones y los reactivos para el procedimiento del cuarto aspecto son como se describieron anteriormente en el primer y/o segundo aspecto(s) y cualquier realización específica descrita en los mismos.

En el quinto aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (1d'),

20

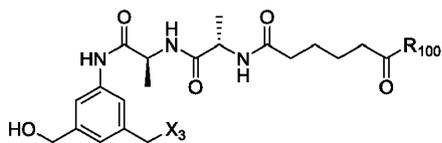


(1d')

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho procedimiento comprende los pasos de:

25

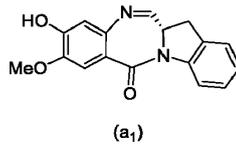
(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14d):



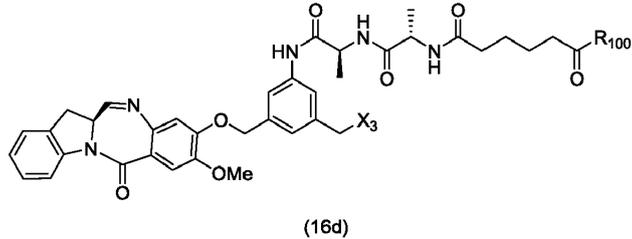
(14d)

o una sal del mismo, con un compuesto monomérico de fórmula (a1),

30



para formar un compuesto de fórmula (16d):

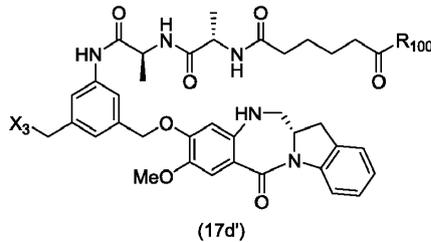


5

o una sal del mismo;

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (16d) con un agente reductor de imina para formar un compuesto de fórmula (17d'):

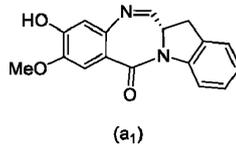
10



o una sal del mismo; y

(3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17d') con un monómero de fórmula (a₁):

15



para formar el compuesto de fórmula (1d'); donde X₃ es -Cl; P₁ es un grupo protector de alcohol; y R₁₀₀ es (C₁-C₃)alcoxi.

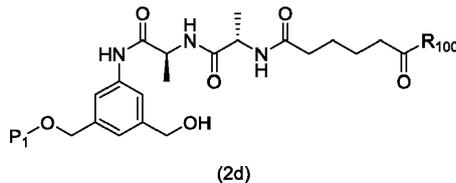
20

Las condiciones y reactivos para el procedimiento del quinto aspecto son como se describieron anteriormente en la quinta divulgación, sexta divulgación y/o segundo aspecto y cualquier procedimiento específico en los mismos.

En una realización, para los procedimientos de los aspectos tercero, cuarto o quinto descritos anteriormente, el compuesto (14d) de una sal del mismo se prepara un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

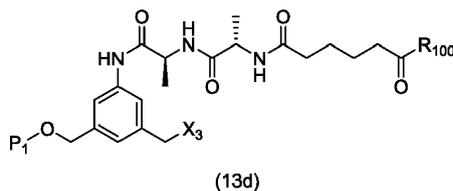
25

(1) hacer reaccionar un reactivo de cloración con un compuesto de fórmula (2d),



30

para formar un compuesto de fórmula (13d),



o una sal del mismo; y

5

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (13d) con un reactivo desprotector de alcohol para formar el compuesto de fórmula (14d) o una sal del mismo, donde X₃ es -Cl; y P₁ Es un grupo protector de alcohol.

10 Las condiciones y los reactivos para el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (14d) anterior son los descritos anteriormente en la segunda y/o tercera divulgación(es) y cualquier procedimiento específico descrito en las mismas.

En otra realización, para los procedimientos descritos anteriormente, el compuesto de fórmula (2d) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (1d) con un reactivo protector de alcohol.

15

Las condiciones y los reactivos para el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (2d) anterior son los descritos anteriormente en la primera divulgación y cualquier procedimiento específico descrito en la misma.

En una realización, para los procedimientos descritos anteriormente, R₁₀₀ es metoxi.

20

El procedimiento de la presente invención también puede ser cualquier combinación de los procedimientos descritos anteriormente (*p. ej.*, procedimientos en los aspectos primero, segundo, tercero, cuarto y quinto. Las definiciones variables descritas en cualquiera de las realizaciones específicas a continuación también se aplican a cualquier combinación de procedimientos descritos anteriormente.

25

Las reacciones descritas en esta invención en los procedimiento de la presente invención pueden llevarse a cabo en cualquier disolvente(s) adecuado(s). En una realización, el disolvente es un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, dicloroetano, DMF, DMA, acetona, acetonitrilo, THF, DMSO, acetato de etilo, etc., o una combinación de los mismos.

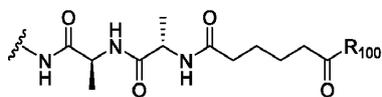
30

Las reacciones descritas en esta invención en los procedimiento de la presente invención pueden llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada. En una realización, la reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. En otra realización, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura baja, tal como 0 °C. En otra realización más, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura elevada, tal como aproximadamente 40 °C, aproximadamente

35

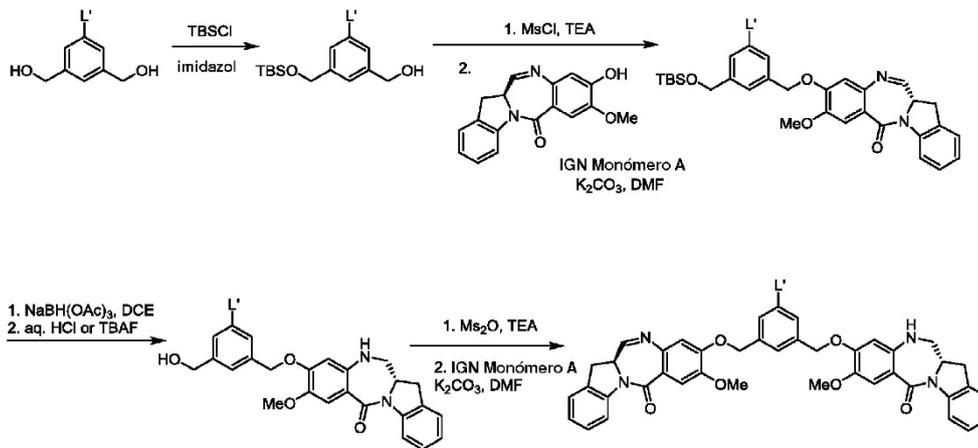
50 °C, etc.

En cierta realización, el compuesto dímero de indolinobenzodiazepina de fórmula (1d') se puede preparar según los Esquemas 1-10 mostrados a continuación, donde L' es

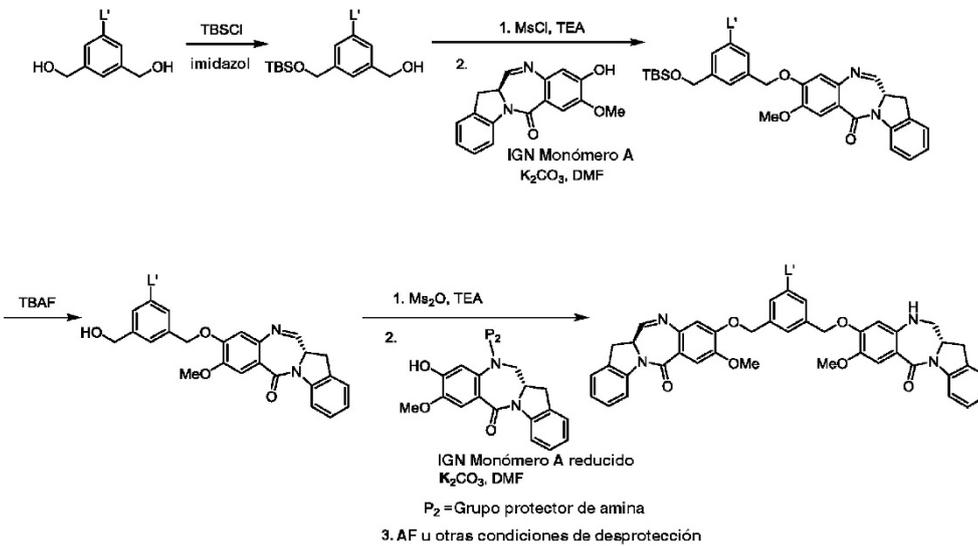


40

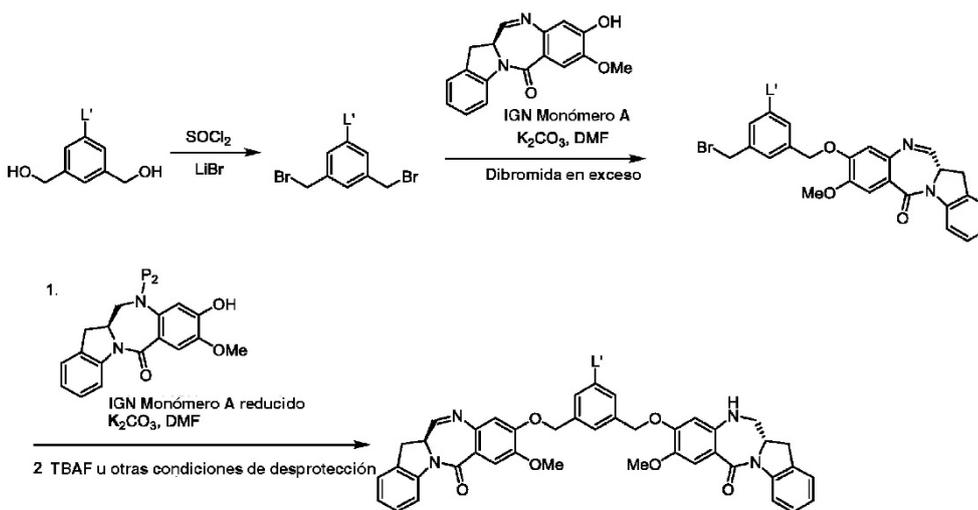
. En una realización, R₁₀₀ es -OMe.



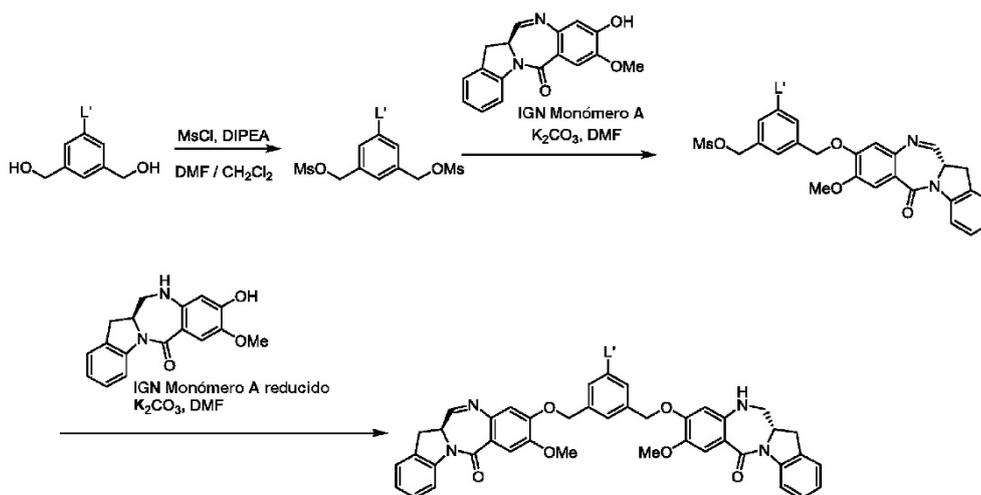
Esquema 1



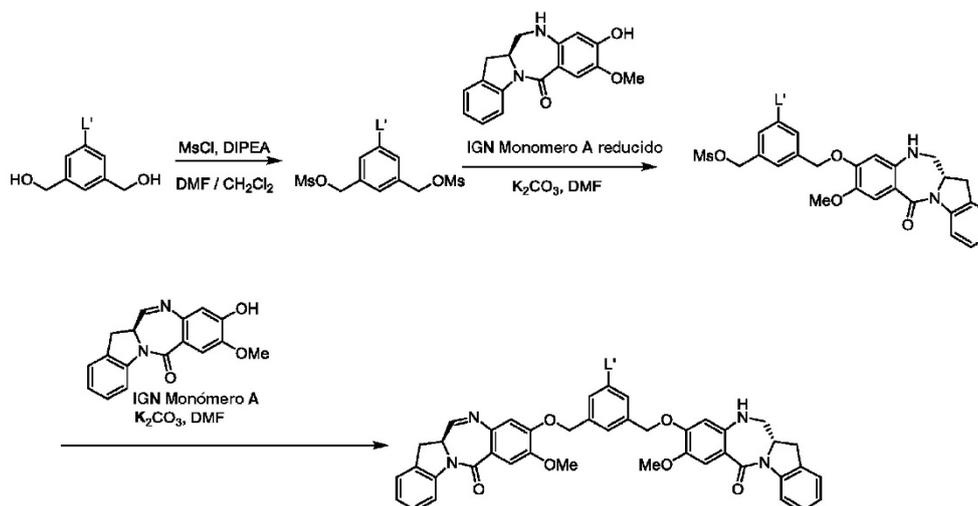
Esquema 2



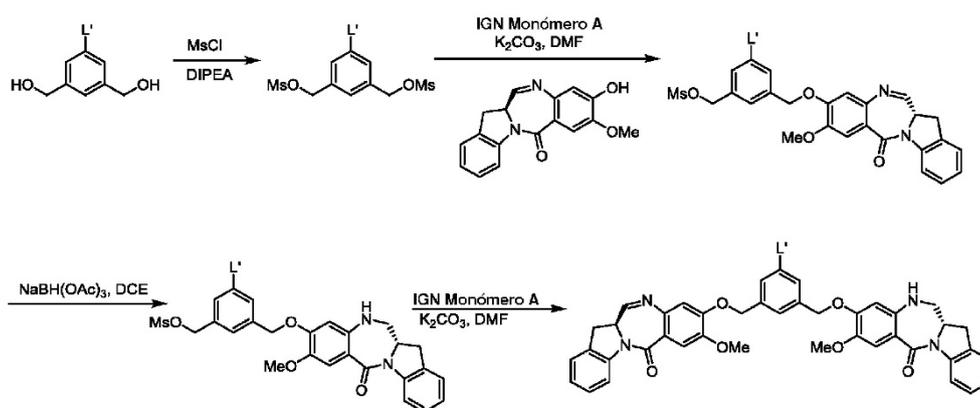
Esquema 3



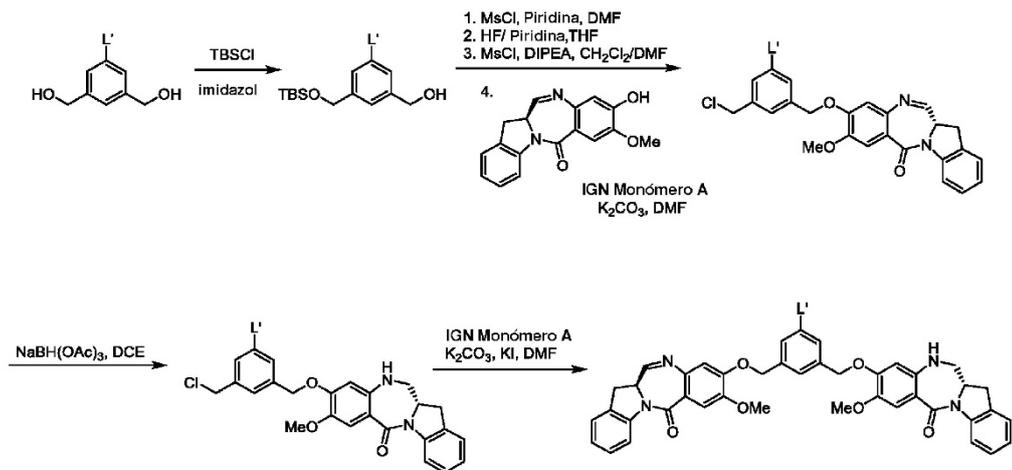
Esquema 4



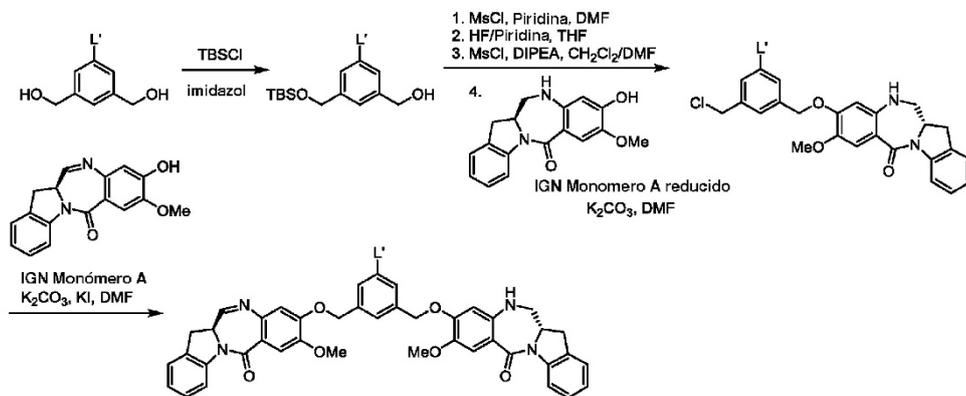
Esquema 5



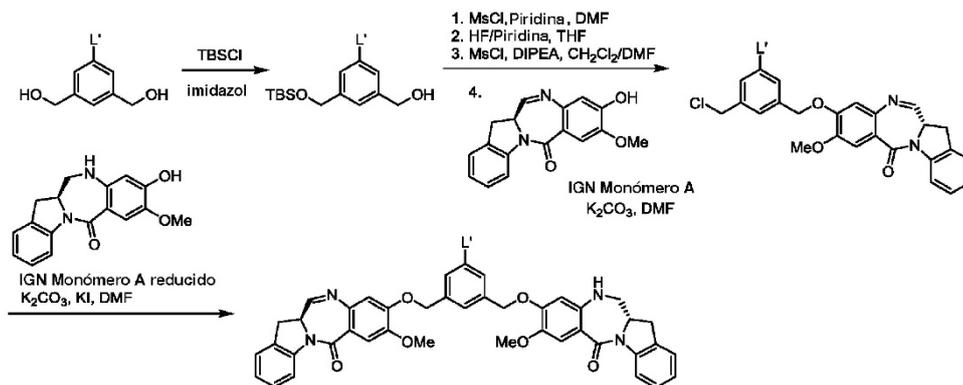
Esquema 6



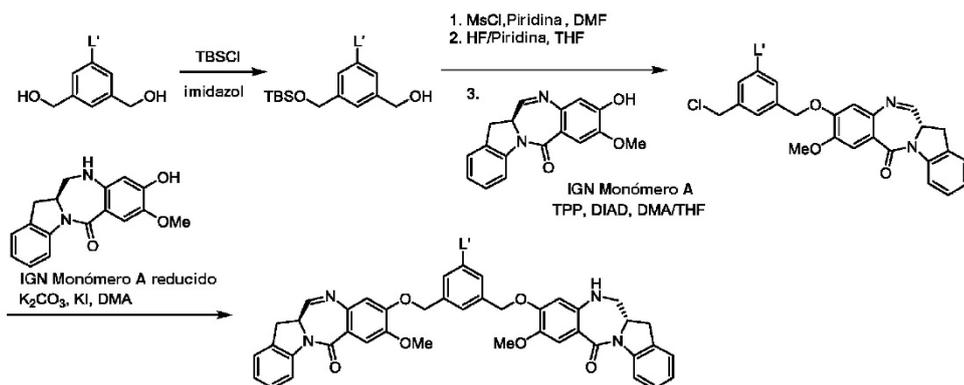
Esquema 7



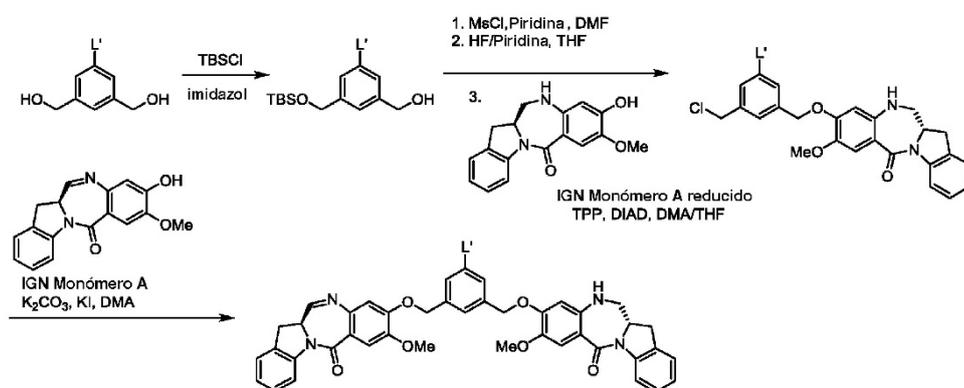
Esquema 8



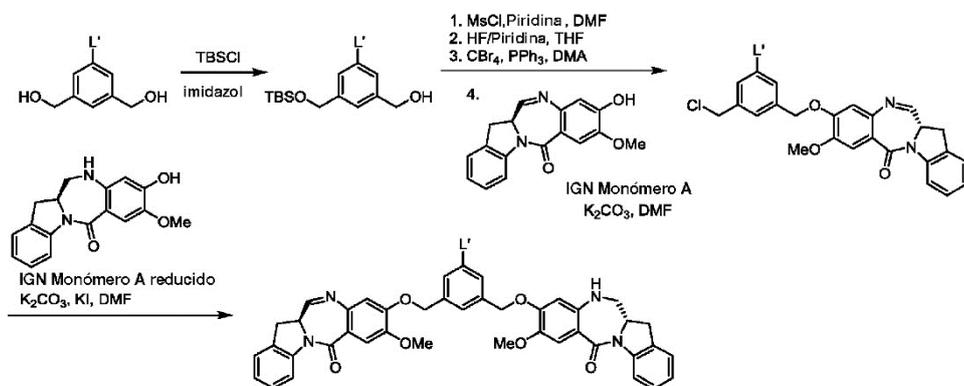
Esquema 9



Esquema 10



Esquema 11



Esquema 12

5

En una 1.^a descripción específica, para compuestos de fórmula (1d), (2d), (13d), (14d), (16d), (17d), (17d'), (18d) o (1d'), R₁₀₀ es -OMe.

- 10 En una 2.^a descripción específica, para el compuesto de fórmula (2d) y (13d), P₁ es un grupo protector de sililo; y las variables restantes son como se describe en los aspectos primero a quinto o descripciones primera a sexta o la 1.^a descripción específica anterior. Más específicamente, el grupo protector de sililo es dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, trimetilsililo, triisopropilsililo, tribencilsililo, trifenilsililo, 2-norbornildimetilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo, 2-trimetilsililo (TEOC) o [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. Incluso más específicamente,
- 15 el grupo protector de sililo es trietilsililo, triisopropilsililo o terc-butildimetilsililo. Incluso aún más específicamente, el grupo protector de sililo es terc-butildimetilsililo.

En una 3.^a descripción específica, para el compuesto de fórmula (13d), (14d), (16d), (17d) o (17d'), X₃ es cloro; y las

variables restantes son como se describió anteriormente en los aspectos primero a quinto o descripción primera a sexta o en la 1.^a o 2.^a descripciones específicas.

En una 4.^a descripción específica, para el compuesto de fórmula (d₁), (17d) o (18d), P₃ es H o un grupo protector de amina seleccionado de 2-trimetilsililetilo, (2-fenil-2-trimetilsilil)etilo, triisopropilsiloxi, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo o 2,2,2,2-tricloroetoxycarbonilo; y las variables restantes son como se describió anteriormente en los aspectos primero a quinto o descripciones primera a sexta o en la 1.^a o 3.^a descripciones específicas.

10 EJEMPLOS

A continuación será ilustrada la invención mediante la referencia a ejemplos no taxativos. A menos que se establezca lo contrario, todos los porcentajes, proporciones, partes, etc. son en peso. Todos los reactivos se obtuvieron de Aldrich Chemical Co., Nueva Jersey, u otras fuentes comerciales. Se adquirieron espectros resonancia magnética nuclear (¹H RMN) en un instrumento Bruker 400 MHz. Se adquirieron espectros de masas en un instrumento Bruker Daltonics Esquire 3000 y se adquirieron LCMS en un LC Agilent 1260 Infinity con una MS Agilent 6120 de un solo cuadrupolo usando ionización por electropulverización y se adquirieron UPLC en un sistema Waters, Acquity con un solo cuadrupolo MS Zspray™ (columna: Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μm, procedimiento: 2,5 min, velocidad de flujo 0,8 ml/min, disolvente A: agua, disolvente B: MeCN, 5 a 95 % de MeCN durante 2,0 min y 95 % de MeCN durante 0,5 min).

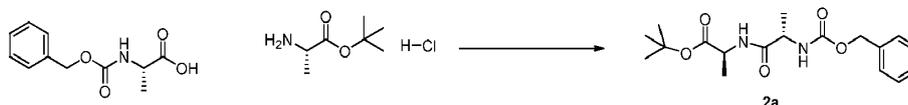
Los siguientes disolventes, reactivos, grupos protectores, restos y otras designaciones se pueden denominar por sus abreviaturas entre paréntesis:

- 25 Me = metilo; Et = etilo; Pr = propilo; *i*-Pr = isopropilo; Bu = butilo; *t*-Bu = terc-butilo; Ph = fenilo y Ac = acetilo
 AcOH o HOAc = ácido acético
 ACN o CH₃CN = acetonitrilo
 Ala = alanina
 Ar = argón
- 30 ac.: acuoso
 Bn = bencilo
 Boc o BOC = terc-butoxicarbonilo
 CBr₄ = carbontetrabromuro
 Cbz o Z = benciloxycarbonilo
- 35 DCM o CH₂Cl₂ = diclorometano
 DCE = 1,2-dicloroetano
 DMAP = 4-dimetilaminopiridina
 agua DI = agua desionizada
 DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio
- 40 DIEA o DIPEA = N,N-diisopropiletilamina
 DMA = N,N-dimetilacetamida
 DMF = N,N-dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 DTT = ditioneitol
- 45 EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 EEDQ = N-Etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina
 ESI o ES = ionización por electroaspersión
 EtOAc = etilacetato
 Gly = glicina
- 50 g = gramos
 h = hora
 HATU = N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafosfato
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 HOBT o HOBT = 1-hidroxibenzotriazol
- 55 LAH = hidruro de litio y aluminio
 LC = cromatografía líquida
 LCMS = espectrometría de masas por cromatografía líquida
 min = minutos
 mg = miligramos
- 60 mL = mililitros
 mmol = milimoles
 μg = microgramos

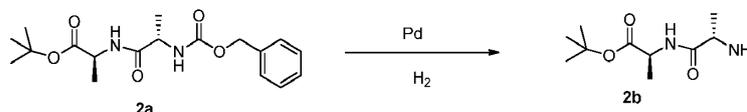
- μL = microlitros
 μmol = micromoles
 Me = metilo
 MeOH = metanol
 5 Mel = metilioduro
 MS = espectrometría de masas
 MsCl = cloruro de metanosulfonilo (cloruro de mesilo)
 Ms_2O = anhídrido metanosulfónico
 MTBE = metilo *tert*-butil éter
 10 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ = triacetoxiborohidruro de sodio
 NHS = N-hidroxisuccinamida
 RMN = espectroscopia de resonancia magnética nuclear
 PPh_3 = trifenilfosfina
 PTLC = cromatografía de capa fina preparativa
 15 *rac* = mezcla racémica
 R_f = factor de retardo
 RPHPLC o RP-HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa
 TA o t_a = temperatura ambiente (ambiente, aproximadamente 25 °C)
 sat. = saturado
 20 STAB = triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)
 TBSCl o TBDMSCl = cloruro de *tert*-butildimetilsililo
 TBS = *tert*-butildimetilsilil
 TCEPHCl = Sal clorhidrato de *tris*(2-carboxietil)fosfina
 TEA = trietilamina (Et_3N)
 25 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 TLC = cromatografía de capa fina

Ejemplo 1.

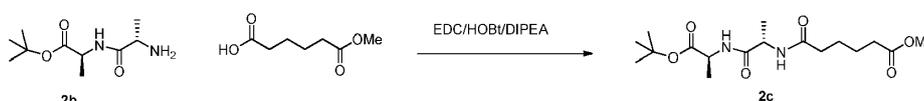
30



- Se disolvió ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico (5 g, 22,40 mmol) y clorhidrato 2-aminopropanoato de (S)-*tert*-butilo (4,48 g, 24,64 mmol) en DMF anhidro (44,8 ml). Se agregaron EDCI·HCl (4,72 g, 24,64 mmol), HOBT (3,43 g, 22,40 mmol) y DIPEA (9,75 mL, 56,0 mmol). La reacción se agitó en argón a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y a continuación se lavó con cloruro de amonio saturado, bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El petróleo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para producir el compuesto **2a** (6,7 g, 85 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,31 (m, 5H), 6,53-6,42 (m, 1H), 5,42-5,33 (m, 1H), 40 5,14 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,42 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,38 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz).



- Compuesto **2a** (6,7 g, 19,12 mmol) se disolvió en metanol (60,7 ml) y agua (3,03 ml). La solución se purgó con argón durante cinco minutos. Se agregó lentamente paladio en carbono (húmedo, 10 %) (1,017 g, 0,956 mmol). La reacción se agitó durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. La solución se filtró a través de Celite, se enjuagó con metanol y se concentró. Se destiló en forma azeotrópica con metanol y acetonitrilo y el petróleo resultante se colocó directamente en alto vacío para proveer el compuesto **2b** (4,02 g, 97 % de rendimiento) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78-7,63 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 1,73 (s, 2H), 50 1,48 (s, 9H), 1,39 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,36 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

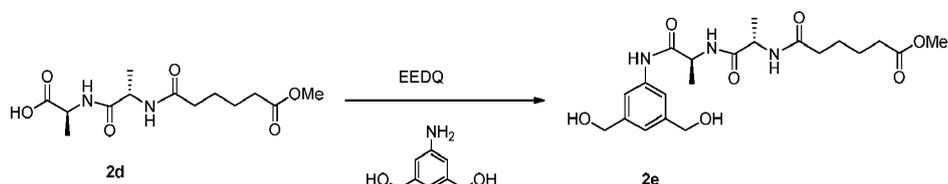


Compuesto **2b** (4,02 g, 18,59 mmol) y mono-metilaipato (3,03 ml, 20,45 mmol) se disolvieron en DMF anhidro (62,0

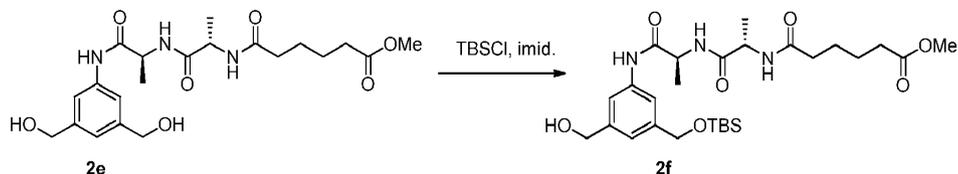
ml). Se agregaron EDC·HCl (3,92 g, 20,45 mmol), HOBT (2,85 g, 18,59 mmol) y DIPEA (6,49 mL, 37,2 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano/metanol (150 mL, 5:1) y se lavó con cloruro de amonio saturado, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El compuesto se destiló en forma azeotrópica con acetonitrilo (5x), a continuación se bombeó en alto vacío a 35 °C para producir el compuesto **2c** (6,66 g, 100 % de rendimiento). El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,75 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 6,44 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (t, 6H, *J* = 6,0 Hz).



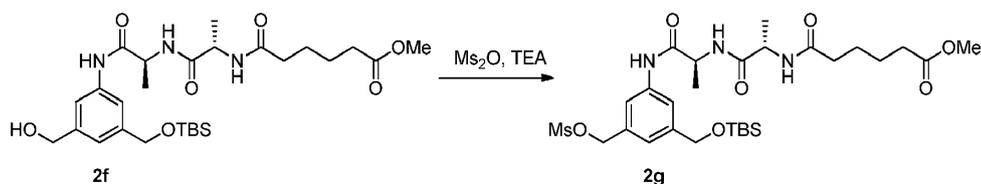
El compuesto **2c** (5,91 g, 16,5 mmol) se agitó en TFA (28,6 mL, 372 mmol) y agua desionizada (1,5 mL) a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró con acetonitrilo y se colocó en placas en alto vacío para proveer el compuesto bruto **2d** como un sólido pegajoso (5,88 g, 100 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,21 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 6,81 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 2H), 2,31-2,24 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,51-1,45 (m, 3H), 1,42-1,37 (m, 3H).



20 Compuesto **2d** (5,6 g, 18,52 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (118 ml) y metanol anhidro (58,8 ml). Se agregaron (5-amino-1,3-fenileno)dimetanol (2,70 g, 17,64 mmol) y EEDQ (8,72 g, 35,3 mmol), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró y se agregó acetato de etilo. La suspensión resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío/N₂ para dar compuesto **2e** (2,79 g, 36 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,82 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 8,01 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,46 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,21-5,12 (m, 2H), 4,47-4,42 (m, 4H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 4H), 1,30 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz), 1,22 (d, 3H, *J* = 4,4 Hz).

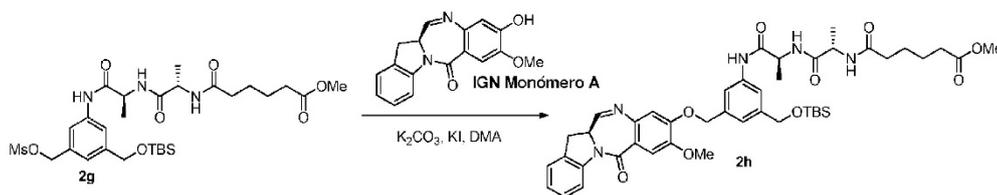


30 Diol **2e** (1,0 g, 2,286 mmol) se disolvió en DMF anhidro (7,6 ml). Se añadieron TBSCl (0,482 g, 3,20 mmol) e imidazol (0,467 g, 6,86 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado y se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo de forma adicional con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener el compuesto **2f** (360 mg, 28 % de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min, 40-98 %) = 2,35 min. Masa observada (ESI⁺): 574,4 (M+Na)⁺.

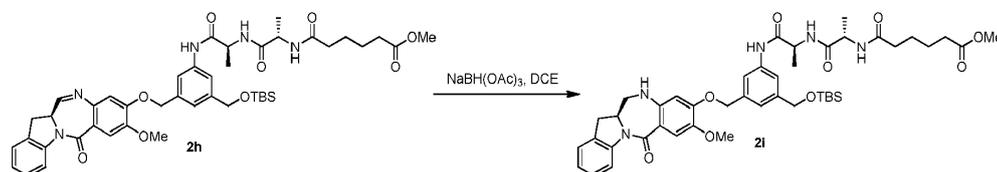


40 Compuesto **2f** (360 mg, 0,652 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (6,52 ml) y se enfrió en un baño de acetona/hielo. Se agregaron trietilamina (227 μL, 1,631 mmol) y anhídrido metanosulfónico (146 mg, 0,816 mmol). La reacción se agitó a -10 °C en el baño de acetona/hielo durante 1 hora. La reacción se diluyó con EtOAc frío y se detuvo con agua helada. La capa orgánica se lavó con agua con hielo y a continuación se secó sobre sulfato de sodio y sulfato

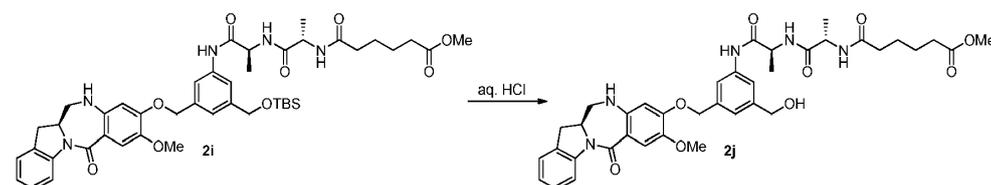
de magnesio, se filtró y se concentró para dar compuesto bruto **2g** como un sólido esponjoso (390 mg, 95 % de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min, 40-98 %) = 2,81 min; 5,86 min (procedimiento de 8 min, 5-98 %). Masa observada (ESI⁻): 628,0 (M-H)⁻.



Mesilato **2g** (390 mg, 0,619 mmol) y **IGN monómero A** (264 mg, 0,897 mmol) se disolvieron en DMA anhidro (7,47 ml). Se agregaron carbonato de potasio (207 mg, 1,495 mmol) y yoduro de potasio (51,4 mg, 0,310 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se precipitó con agua, se filtró y la torta del filtro se lavó con agua. El sólido se redisolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar compuesto bruto **2h** (568 mg, 111 % de rendimiento). El producto se continuó sin purificación adicional. LCMS (procedimiento de 8 min, 5-98 %) = 6,23 min. Masa observada (ESI⁺): 827,8 (M+H)⁺.



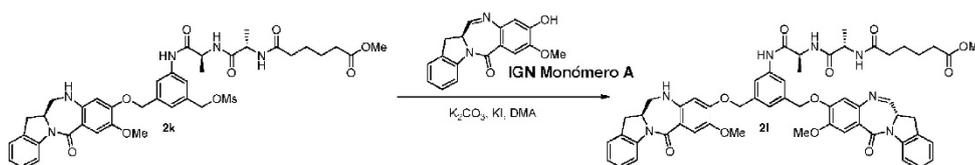
Compuesto **2h** (0,513 g, 0,619 mmol) se disolvió en DCE (7,74 ml). NaBH(OAc)₃ (0,276 g, 1,239 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se diluyó con DCM, se inactivó con cloruro de amonio saturado y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto **2i**. LCMS (procedimiento de 15 min) = 9,93 min.



Compuesto **2i** (514 mg, 0,619 mmol) se disolvió en THF (3,44 ml). Se añadió HCl acuoso 5 M (1,24 ml, 6,19 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM/MeOH (20:1) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener el compuesto **2j** (210 mg, 47 % de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min, 5-98 %) = 4,56 min. Masa observada (ESI⁺): 715,8 (M+H)⁺.

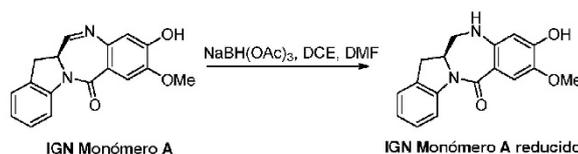


Compuesto **2j** (210 mg, 0,293 mmol) se disolvió en DCM (3,95 mL) y DMF (500 µL) y se enfrió a -10 °C (baño de hielo-acetona). Se agregaron TEA (57,2 µL, 0,411 mmol) y anhídrido metanosulfónico (46,6 mg, 0,260 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h bajo Ar. La reacción se interrumpió con agua fría a -5 °C y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc frío (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con agua fría (2x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio/magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo **2k** fue bombeado en alto vacío y llevado a la etapa siguiente sin purificación. LCMS (procedimiento de 8 min, 5-98 %) = 5,06 min. Masa observada (ESI⁻): 791,8 (M-H)⁻.

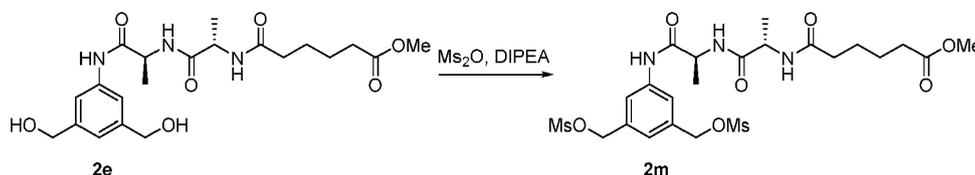


El compuesto **2k** (233 mg, 0,293 mmol) se disolvió en DMA (1,95 mL). **IGN monómero A** (103 mg, 0,352 mmol) y carbonato de potasio (60,7 mg, 0,440 mmol) se añadieron a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. Se añadió agua DI a la mezcla de reacción y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se redisolvió en DCM/MeOH (20:1), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2l** (44 mg, 15 % de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI⁺): 991,7 (M+H)⁺.

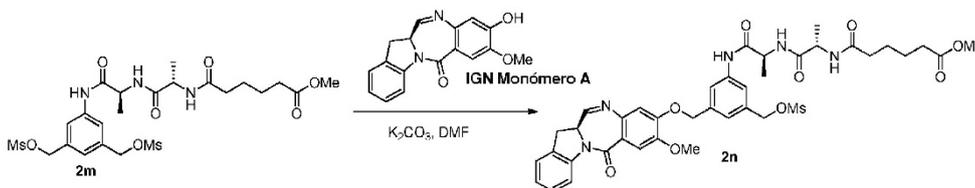
10 Ejemplo 2.



A una disolución de **IGN monómero A** (1,0 g, 3,4 mmol) en DCE (10 ml) y DMF (4 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,1 g, 5,1 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó hasta completar el material de partida. Tras completar el material de partida después de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio sat. (10 ml), y luego las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano (10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para dar un polvo blanco/marrón. El polvo se lavó con EtOAc (2x10 ml) y se secó al vacío para dar **IGN monómero A reducido** como un sólido blanco (0,87 g, 2,9 mmol, 87 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,34 min. Masa observada (ESI⁺): 297,4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,44 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,22 - 7,12 (m, 1H), 7,01 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,37 (tdd, *J* = 10,1, 4,4, 1,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58 - 3,39 (m, 2H), 3,31 - 3,15 (m, 2H), 2,88 (dd, *J* = 16,9, 4,4 Hz, 1H).

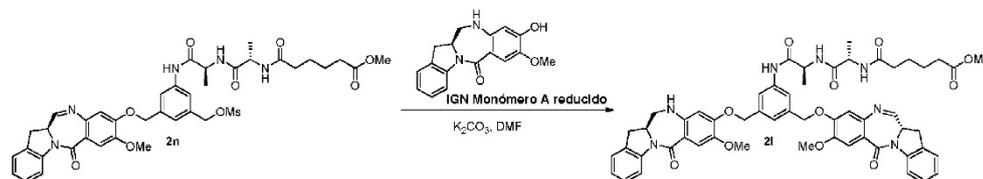


Una disolución de **2e** (5,53 g, 12,6 mmol) en DCM (81 ml) y DMF (64,9 ml) se enfrió a 0 °C y a continuación se añadió DIPEA (6,13 ml, 37,9 mmol, 3,0 equiv.) seguido de una disolución de anhídrido metanosulfónico (5,06 g, 29,1 mmol, 2,3 equiv.) en DCM (15 ml) / DMF (1 ml) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 hora antes de enfriar con agua fría. Después de lavar con agua y salmuera, la disolución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite naranja que se trituró en éter dietílico para dar mesilato de bis **2m** (6,4 g, 10,8 mmol, 85 % de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min) = 4,019 min. Masa observada (ESI⁺): 594,8 (M + H)⁺. El material crudo se llevó a la etapa siguiente sin más purificación.



A una disolución de **2m** (0,52 g, 0,88 mmol) y **IGN monómero A** (0,18 g, 0,61 mmol, 0,7 equiv.) en DMF (7 ml) se añadió carbonato de potasio (0,24 g, 1,75 mmol, 2,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3x15 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (3x60 ml), salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite amarillo crudo. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice

(DCM/(MeCN/MeOH (4/1) de 100/0 a 65/35) para dar el producto deseado **2n** (0,09 g, 0,12 mmol, 13 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,46 min. Masa observada (ESI⁺): 792,6 (M+H)⁺.

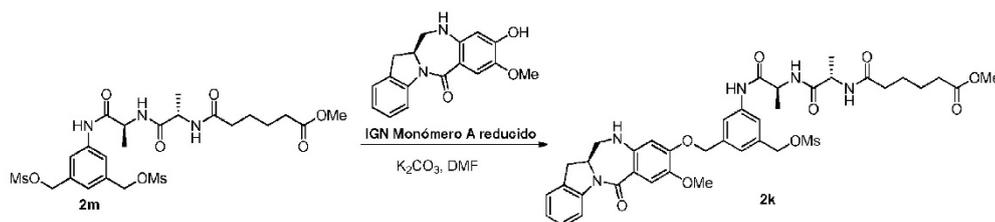


5

A una disolución de **2n** (0,05 g, 0,06 mmol) en DMF (0,48 ml, 6,2 mmol) se añadió carbonato de potasio (0,02 g, 0,12 mmol, 2,0 equiv.) seguido de **IGN monómero A reducido** (0,02 g, 0,07 mmol, 1,1 equiv.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó con agua y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se redisolvió en DCM/MeOH (20:1), se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró.

10 El residuo crudo se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **21** (0,03 g, 0,04 mmol, 55 % de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI⁺): 991,7 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, notificado como una mezcla de aductos de agua): δ 10,10 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (dt, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 2H), 7,43 - 7,13 (m, 7H), 7,16 - 6,98 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,36 (d, *J* = 13,1 Hz, 0,4H), 6,16 (d, *J* = 6,2 Hz, 0,4H), 5,80 (s, 0,4H), 5,67 (s, 0,4H), 5,57 (d, *J* = 5,6 Hz, 0,4H), 5,35 - 5,09 (m, 2H), 5,03 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,81 - 4,72 (m, 0,4H), 4,60 (dt, *J* = 9,7, 5,0 Hz, 0,2H), 4,51 - 4,36 (m, 2H), 4,39 - 4,23 (m, 1H), 4,17 (td, *J* = 9,7, 2,9 Hz, 0,4H), 3,93 (s, 0,4H), 3,83 - 3,74 (m, 5H), 3,62 (s, 2H), 3,75 - 3,44 (m, 2H), 3,32 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,95 (dd, *J* = 17,1, 4,3 Hz, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,56 (m, *J* = 3,9 Hz, 4H), 1,41 - 1,31 (m, 3H), 1,30 - 1,14 (m, 3H).

20 Ejemplo 3.



A una disolución de **2m** (0,88 g, 1,47 mmol) en DMF (11 ml) se añadió **IGN monómero A reducido** (0,26 g, 0,88 mmol, 0,6 equiv.) seguido de carbonato de potasio (0,41 mg, 2,95 mmol, 2,0 equiv.). Después de agitar la reacción durante 12 h, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para dar el producto deseado **2k** (0,11 g, 0,14 mmol, 10 % de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min) = 5,013 min. Masa observada (ESI⁺): 794,3 (M+H)⁺.

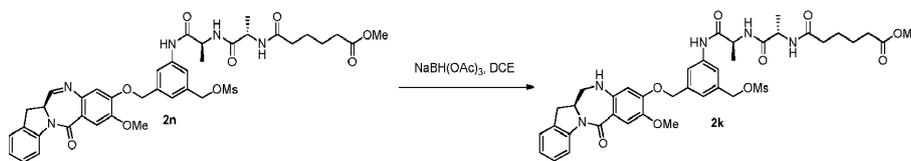
30



A una disolución de **2k** (0,11 g, 0,14 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonato de potasio (0,04 g, 0,29 mmol, 2,0 equiv.) **IGN monómero A** (0,04 g, 0,14 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se redisolvió en DCM/MeOH (20:1), se lavó con agua (10 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **21** (0,08 g, 0,09 mmol, 59% de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI⁺): 991,7 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 4.



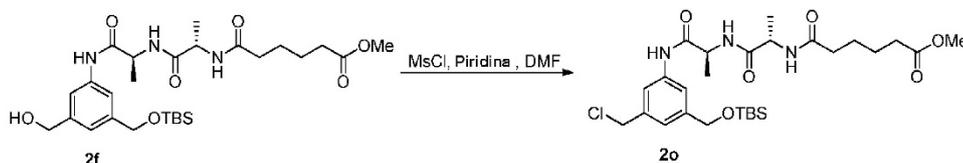
A una disolución de **2n** (0,1 g, 0,13 mmol) en DCE (2 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,03 g, 0,13 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado (2 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El sólido amarillo crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH (95/5)) para proporcionar el producto reducido deseado **2k** (0,035 g, 0,044 mmol, 35 % de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min) = 5,021 min. Masa observada (ESI⁺): 794,3 (M+H)⁺.

10



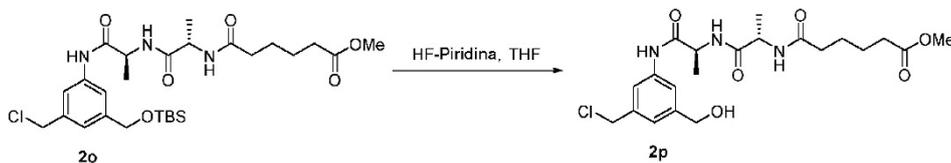
A una disolución de **2k** (0,035 g, 0,044 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió carbonato de potasio (0,013 g, 0,09 mmol, 2,0 equiv.). **IGN monómero A** (0,013 g, 0,04 mmol, 1,0 equiv.) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se detuvo con agua (10 ml) y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se redisolvió en DCM/MeOH (20:1, 20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2l** (0,017 g, 0,01 mmol, 38% de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min). Masa observada (ESI⁺): 991.7 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 5.



A una disolución de **2f** (8,8 g, 16,0 mmol) en DMF (100 ml) se añadió piridina (4,51 ml, 55,8 mmol, 3,5 equiv.). La reacción se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,5 ml, 31,9 mmol, 2,0 equiv.) gota a gota y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió con bicarbonato de sodio sat. (30 ml), se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó y el sólido blanco crudo **2o** se usó en la etapa siguiente sin purificación (6,2 g, 10,9 mmol, 68 %). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,96 min. Masa observada (ESI⁺): 570,7 (M+H)⁺.

30

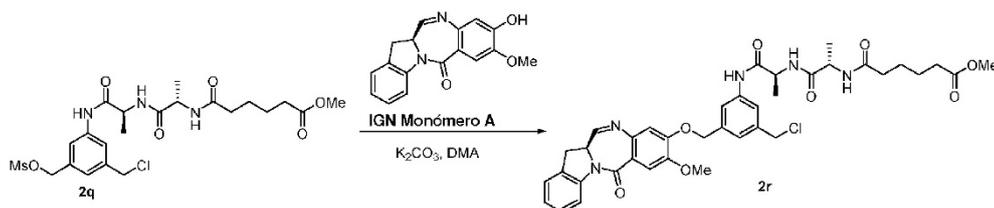


A una disolución de **2o** (1,7 g, 2,98 mmol) en THF (36,6 ml) se añadió DIPEA (2,1 ml, 11,9 mmol, 4,0 equiv.) seguido de HF-piridina (0,84 ml, 6,0 mmol, 2,0 equiv.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción fue apagada con bicarbonato de sodio sat. (20 ml) y a continuación las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite blanco crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para dar el producto deseado **2p** como un sólido blanco (0,75 g, 1,6 mmol, 55 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,23 min. Masa observada (ESI⁺): 456,4 (M+H)⁺.

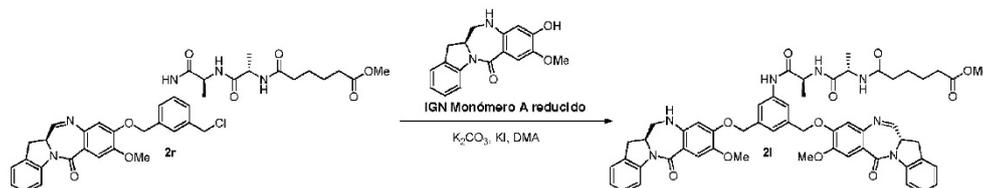
40



A una disolución de **2p** (0,65 g, 1,43 mmol) en DCM (10 ml) y DMF (2 ml) se añadió DIPEA (0,51 ml, 2,85 mmol, 2,0 equiv.) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente una disolución de anhídrido metanosulfónico (0,3 g, 1,71 mmol) en DCM (2 ml). La reacción se completó después de 30 minutos, se inactivó con agua (20 ml), las capas se extrajeron, la capa acuosa se lavó con DCM (2x10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó al vacío para dar el producto deseado **2q** (0,76 g, 1,42 mmol, 100 % de rendimiento), que se llevó crudo a la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,37 min. Masa observada (ESI⁺): 534,4 (M+H)⁺.

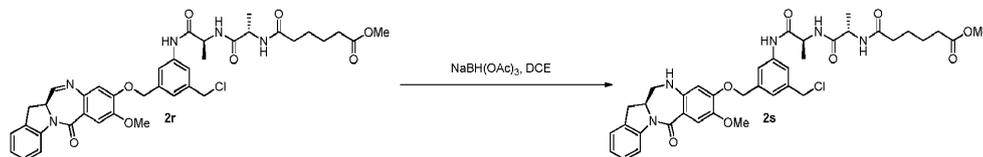


A una disolución de **2q** (0,76 g, 1,42 mmol) en DMA (13 ml) se añadió carbonato de potasio (0,59 g, 4,27 mmol) seguido de una disolución de **IGN monómero A** (0,5 g, 1,71 mmol) en DMA (1 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se detuvo con agua (30 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido se filtró y luego se disolvió en DCM/MeOH (9/1, 20 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido amarillo crudo **2r** (0,76 g, 1,04 mmol, 73 % de rendimiento) que se llevó crudo a la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,55 min. Masa observada (ESI⁺): 732,9 (M+H)⁺.



A una disolución de **2r** (0,26 g, 0,36 mmol) en DMA (10 ml) se añadió yoduro de potasio (0,06 g, 0,355 mmol, 1,0 equiv.), **IGN monómero A reducido** (0,1 g, 0,37 mmol, 1,05 equiv.) y carbonato de potasio (0,15 g, 1,06 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 4 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido resultante se filtró. El sólido se redisolvió en DCM/MeOH (20:1, 20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2l** (0,097 g, 0,097 mmol, 28% de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI⁺): 991,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 6.



A una disolución de **2r** (0,76 g, 1,04 mmol) en DCE (10 ml) se añadió DMF (3,0 ml) seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,33 g, 1,56 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción fue apagada con cloruro de amonio sat. (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dar el material crudo deseado **2s** como un aceite (0,65 g, 0,88 mmol, 85 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLCMS

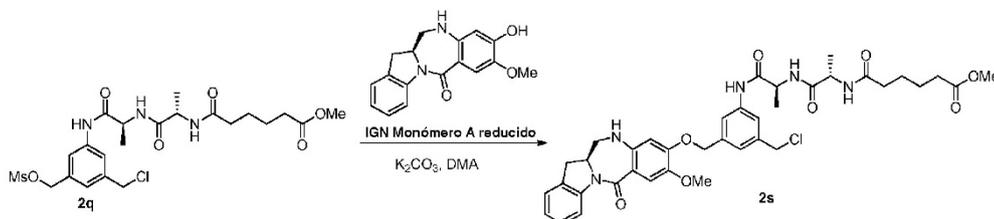
(procedimiento de 2,5 min) = 1,80 min. Masa observada (ESI⁺): 735,3 (M+H)⁺.



5 A una disolución de **2s** (0,65 g, 0,88 mmol) en DMA (15 ml) se añadió carbonato de potasio (0,25 g, 1,78 mmol, 2,0 equiv.) seguido de yoduro de potasio (0,073 g, 0,44 mmol, 0,5 equiv.) y una disolución de **IGN monómero A** (0,29 g, 0,974 mmol, 1,1 equiv.) en DMA (2 ml) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 40 °C durante 5 h. La reacción se interrumpió con agua (30 ml) y a continuación el sólido se separó por filtración. El sólido se redisolvió en DCM/MeOH (20:1, 30 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo crudo (0,78 g) se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2I** (0,43 g, 0,43 mmol, 49% de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI⁺): 991,7 (M+H)⁺.

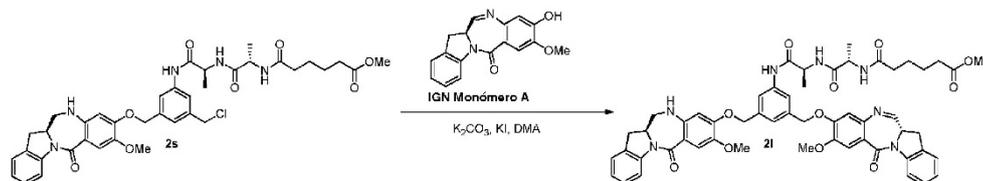
Ejemplo 7.

15



A una disolución de **2q** (0,14 g, 0,27 mmol) en DMA (3 ml) se añadió carbonato de potasio (0,11 g, 0,81 mmol) seguido de una disolución de **IGN monómero A reducido** (0,084 g, 0,28 mmol) en DMA (1 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se detuvo con agua (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido se filtró y luego se disolvió en DCM/MeOH (9/1, 20 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando DCM (MeOH/EtOAc, 1/4) para dar el producto deseado **2s** (0,08 g, 0,11 mmol, 40 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,63 min. Masa observada (ESI⁺): 735,2 (M+H)⁺.

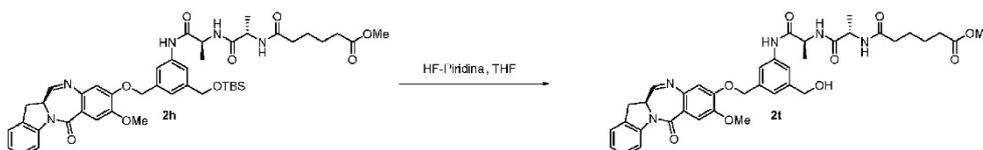
25



A una disolución de **2s** (0,06 g, 0,09 mmol) en DMA (2 ml) se añadió carbonato de potasio (0,025 g, 0,18 mmol) seguido de yoduro de potasio (0,007 g, 0,044 mmol). Una disolución de **IGN monómero A** (0,03 g, 0,097 mmol) en DMA (1 ml) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 40 °C durante 5 h., la reacción se enfrió y se inactivó con agua (20 ml) y el sólido se filtró. El sólido se redisolvió en DCM/MeOH (20:1, 20 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo crudo (0,07 g) se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2I** (0,035 g, 0,035 mmol, 51% de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI⁺): 991,7 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 8.

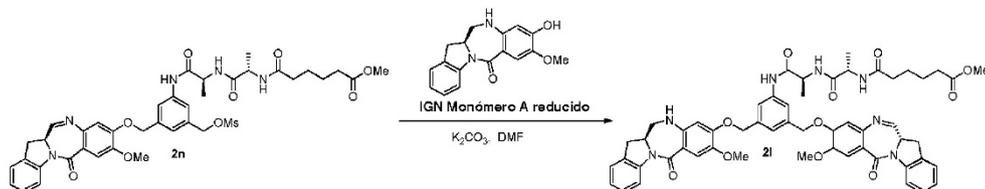


A una disolución de **2h** (0,85 g, 1,027 mmol) en THF (9 ml) se añadió DIPEA (0,54 ml, 3,1 mmol, 3,0 equivalentes) seguido de HF-piridina (0,3 ml, 2,053 mmol, 2,0 equivalentes) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio sat. (10 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó a vacío para dar el producto bruto como un sólido que se lavó con EtOAc para dar el producto deseado **2t** (0,64 g, 0,89 mmol, 87 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,36 min. Masa observada (ESI⁺): 714,6 (M+H)⁺.



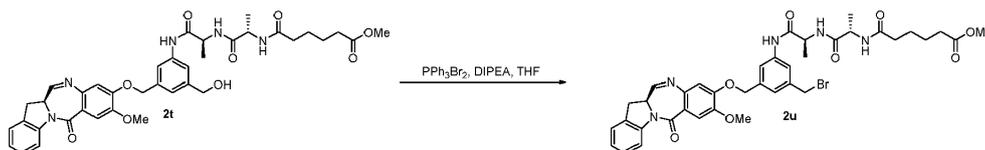
10

A una disolución de **2t** (0,23 g, 0,322 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió DIPEA (0,11 ml, 0,644 mmol, 2,0 equiv.) seguido de anhídrido metanosulfónico (0,084 g, 0,48 mmol, 1,5 equiv.) como una disolución en DCM (1 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (3 ml) y se diluyó con DCM (3 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se eliminó a vacío y el material bruto **2n** (0,25 g, 0,31 mmol, 98 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,45 min. Masa observada (ESI⁺): 792,5 (M+H)⁺.



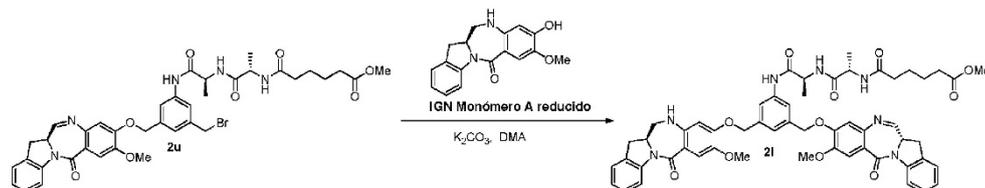
20 A una disolución de **2n** (0,02 g, 0,027 mmol) en DMF (0,2 ml) se añadió carbonato de potasio (0,007 g, 0,053 mmol, 2,0 equiv.) seguido de **IGN monómero A reducido** (0,009 g, 0,029 mmol, 1,1 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción y el sólido resultante se filtró. El sólido se redisolvió en DCM/MeOH (20:1, 5 ml), se lavó con agua (5 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2l** (0,005 g, 0,005 mmol, 19% de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI⁺): 991,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 9.



30

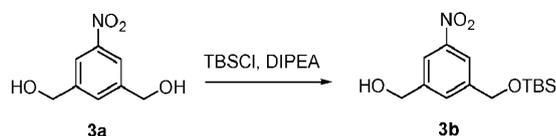
A una disolución de **2t** (0,02 g, 0,031 mmol) en THF (2 ml) se agregó DIPEA (0,016 ml, 0,092 mmol, 3,0 equiv.) seguido de una disolución de dibromotrietilfosforano (0,03 g, 0,062 mmol, 2,0 equiv.) en THF (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h., la reacción se detuvo por evaporación del disolvente y luego el material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar **2u** (0,006 g, 0,007 mmol, 25 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,56 min. Masa observada (ESI⁺): 778,2 (M+H)⁺.



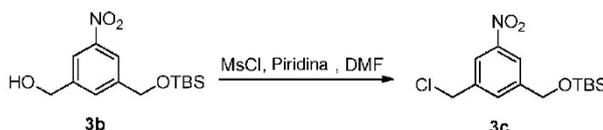
A una disolución de **2u** (0,006 g, 7,73 μmol) en DMA (1 ml) se le agregó **IGN monómero A reducido** (0,003 g, 9,27 μmol) seguido de carbonato de potasio (0,002 g, 0,015 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante

18 h. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se redisolvió en DCM/MeOH (20:1, 5 ml), se lavó con agua (5 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **21** (0,001 g, 0,001 mmol, 13% de rendimiento). LCMS (procedimiento de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI⁺): 991,7 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 10.

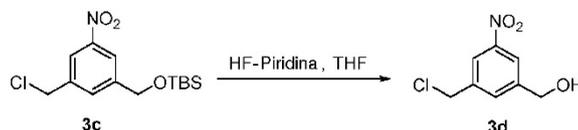
- 10 A una disolución de (5-nitro-1,3-fenileno) dimetanol **3a** (4,0 g, 21,84 mmol) en DCM (40 mL) y DMF (5 mL) se agregó DIPEA (3,86 ml, 21,84 mmol, 1,0 equiv.) seguido de TBSCl (3,29 g, 21,84 mmol, 1,0 equiv.) como una disolución en DMF (5 ml). Se agitó la reacción a 0 °C durante 1 h. La reacción fue apagada con cloruro de amonio sat. (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x50 ml), salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite amarillo crudo. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para dar el producto deseado **3b** (3,69 g, 12,41 mmol, 57 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,96 min. Masa observada (ESI⁺): 298,5 (M+H)⁺.



20

A una disolución de **3b** (2,0 g, 6,72 mmol) en DMF (50 ml) se añadió piridina (1,6 ml, 20,17 mmol, 3,0 equiv.) seguido de cloruro de metanosulfonilo (1,1 ml, 13,45 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se apagó con bicarbonato de sodio sat. (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó al vacío y el material bruto **3c** (2,0 g, 6,7 mmol, 94 % de rendimiento) se llevó crudo a la etapa siguiente. UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 2,22 min. Masa observada (ESI⁺): 316,7 (M+H)⁺.

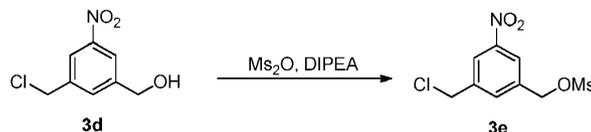
25



30

A una disolución de **3c** (2,0 g, 6,33 mmol) en THF (38,9 ml) se añadió DIPEA (5,5 mL, 31,6 mmol, 5,0 equiv.) seguido de HF-piridina (2,7 mL, 19,0 mmol, 3,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se apagó a continuación con bicarbonato de sodio sat. (100 ml). Se separaron las capas y a continuación se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas a continuación se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El exceso de disolvente se eliminó al vacío para dar el producto deseado **3d** (1,1 g, 5,46 mmol, 86 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,31 min. Masa observada (ESI⁺): 202,4 (M+H)⁺.

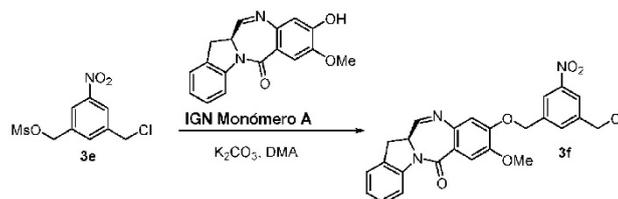
35



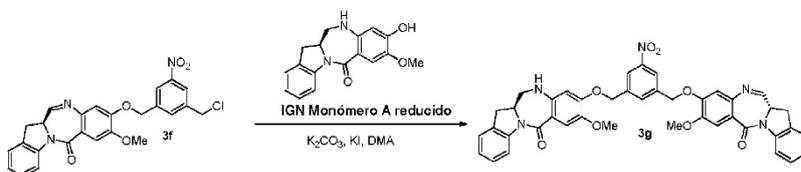
40

A una disolución de **3d** (1,0 g, 4,96 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (2,6 ml, 14,9 mmol, 3,0 equiv.) a 0 °C y a continuación una disolución de anhídrido metanosulfónico (1,1 g, 6,45 mmol, 1,3 equiv.) en DCM se añadió a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio sat. (10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se eliminó a vacío y el material bruto **3e** (1,3 g, 4,65 mmol, 94% de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,51 min. Masa observada (ESI⁺): 280,6 (M+H)⁺.

45

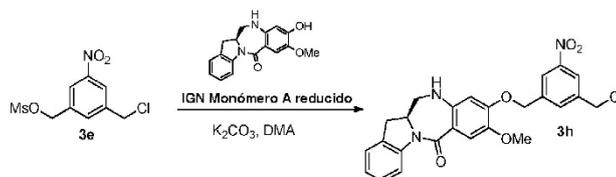


A una disolución de **3e** (0,4 g, 1,43 mmol) y carbonato de potasio (0,6 g, 4,29 mmol, 3,0 equiv.) en DMA (13,4 ml) se
 5 añadió una disolución de **IGN monómero A** (0,46 g, 1,57 mmol, 1,1 equiv.) en DMA (2 ml) a temperatura ambiente y
 la reacción se agitó durante 5 h. La reacción se detuvo con agua (30 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se
 extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se
 secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. El petróleo crudo se purificó por cromatografía
 10 sobre gel de sílice usando DCM/MeOH para dar el compuesto **3f** (0,37 g, 0,77 mmol, 54 % de rendimiento). UPLCMS
 (procedimiento de 2,5 min) = 1,69 min. Masa observada (ESI⁺): 478,3 (M+H)⁺.



A una disolución de **3f** (0,11 g, 0,23 mmol) en DMA (3,0 ml) se añadió carbonato de potasio (0,095 g, 0,69 mmol, 3,0
 15 equiv.), seguido de yoduro de potasio (0,02 g, 0,11 mmol, 0,5 equiv.). Se agregó una disolución de **IGN monómero A
 reducido** (0,07 g, 0,25 mmol, 1,1 equiv.) en DMA (1 ml). La reacción se calentó a continuación suavemente a 35 °C
 durante 5 h. La reacción se detuvo con agua y el sólido se filtró. El sólido se redisolvió en DCM/MeOH (20:1), se lavó
 con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo crudo (0,13 g) se purificó por RPHPLC
 (ACN/H₂O) para dar **3g** (0,063 g, 0,085 mmol, 36% de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,79 min.
 20 Masa observada (ESI⁺): 738,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, notificado como una mezcla de aductos de agua)
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,43 - 8,36 (m, 2H), 8,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,13 - 8,02 (m, 2H), 7,44 - 7,14 (m, 6H),
 7,14 - 6,99 (m, 2H), 6,79 (s, 0,5H), 6,56 (s, 0,5H), 6,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 6,8 Hz,
 0,5H), 5,69 (s, 0,5H), 5,59 (d, *J* = 5,7 Hz, 0,5H), 5,47 - 5,27 (m, 4H), 5,03 (t, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 4,77 (dd, *J* = 9,1, 6,8
 25 Hz, 0,5H), 4,61 (dt, *J* = 9,7, 5,1 Hz, 0,15H), 4,50 - 4,39 (m, 0,5H), 4,27 (dd, *J* = 10,9, 4,2 Hz, 0,5H), 4,16 (td, *J* = 9,6,
 2,9 Hz, 0,5H), 3,95 (s, 0,5H), 3,89 - 3,76 (m, 6H), 3,76 - 3,44 (m, 4H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 2,96 (dd, *J* = 17,0, 4,4 Hz,
 1H).

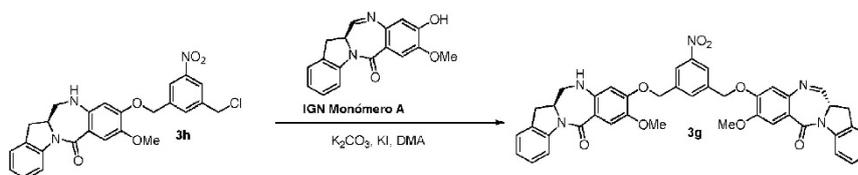
Ejemplo 11.



30

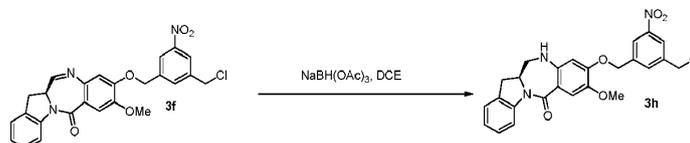
A una disolución de **3e** (0,45 g, 1,61 mmol) en DMA (15,1 ml) se añadió carbonato de potasio (0,67 g, 4,83 mmol, 3,0
 equiv.) seguido de una disolución de **IGN monómero A reducido** (0,5 g, 1,69 mmol, 1,1 equiv.) en DMA (2 ml). La
 35 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se detuvo con agua (30 ml) y la mezcla se agitó
 durante 20 minutos. El sólido se filtró y luego se disolvió en DCM/MeOH (9/1, 30 ml) y se lavó con salmuera (10 ml).
 La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El material
 bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc para dar el compuesto **3h** (0,28 g, 0,58
 mmol, 36 % de rendimiento) como aceite incoloro. UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,82 min. Masa observada
 (ESI⁺): 480,3 (M+H)⁺.

40

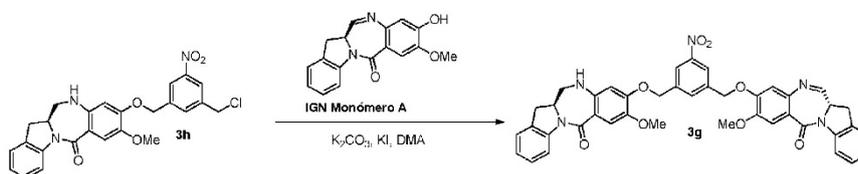


A una disolución de **3h** (0,27 g, 0,56 mmol) en DMA (10 ml) se añadió carbonato de potasio (0,16 g, 1,12 mmol, 2,0 equiv.), seguido de yoduro de potasio (0,05 g, 0,28 mmol, 0,05 equiv.). Una disolución de **IGN monómero A** (0,18 g, 0,62 mmol, 1,1 equiv.) en DMA (2 ml) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se agitó a continuación a 40 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y el sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido amarillo crudo se disolvió en DCM/MeOH (9/1, 30 ml) y a continuación se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido amarillo crudo. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando DCM/MeOH (0 % a 5 % MeOH/DCM) para dar el producto **3g** como un polvo amarillo (0,35 g, 0,48 mmol, 86 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,79 min (procedimiento de 2,5 min). Masa observada (ESI⁺): 738.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 12.

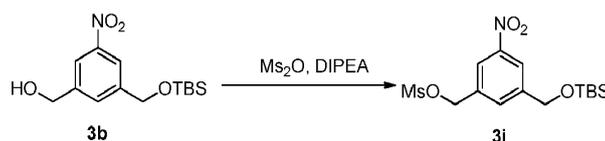


A una disolución de **3f** (0,15 g, 0,31 mmol) en DCE (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,067 g, 0,31 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción fue apagada con cloruro de amonio sat. (1 ml) y a continuación las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío. El aceite marrón crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado **3h** (0,08 g, 0,16 mmol, 52 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,80 min. Masa observada (ESI⁺): 480,5 (M+H)⁺.



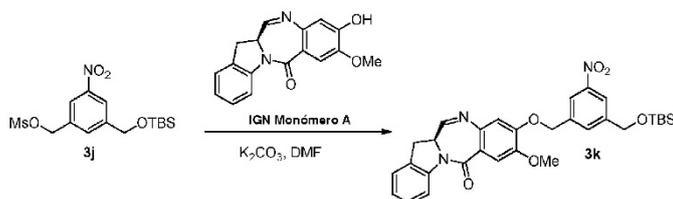
A una disolución de **3h** (0,07 g, 0,16 mmol) en DMA (2 ml) se añadió carbonato de potasio (0,07 g, 0,47 mmol, 3,0 equiv.) seguido de yoduro de potasio (0,013 g, 0,08 mmol, 0,05 equiv.) y a continuación se agregó una disolución de **IGN monómero A** (0,05 g, 0,17 mmol, 1,1 equiv.) en DMA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 10 minutos, momento en que se filtró el sólido. El sólido se solubilizó en DCM (10 ml) y a continuación se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se eliminó para obtener un aceite amarillo (0,09 g, 0,12 mmol, 80 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,79 min (procedimiento de 2,5 min). Masa observada (ESI⁺): 738.5 (M+H)⁺.

Ejemplo 13.

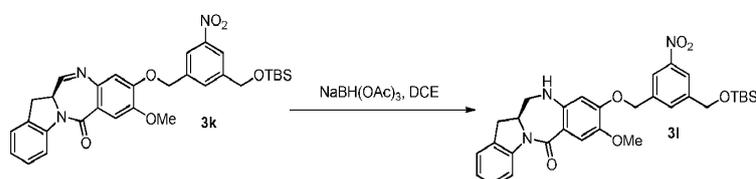


A una disolución de **3b** (1,00 g, 3,4 mmol) en DCM (33 ml) se añadió DIPEA (1,781 ml, 10,09 mmol, 3,0 equiv.), seguido de una disolución de anhídrido metanosulfónico (0,703 g, 4,03 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó para dar el producto bruto **3j** (1,2 g, 3,2 mmol, 95 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 2,04 min. Masa observada

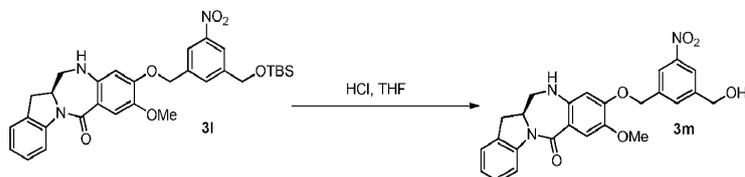
(ESI⁺): 376,5 (M+H)⁺.



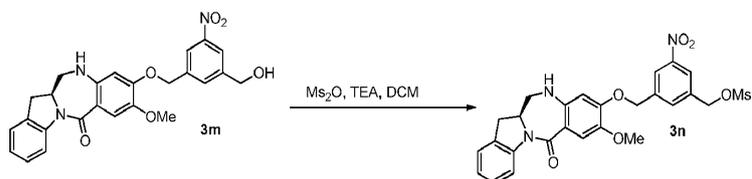
5 A una disolución de **3j** (1,24 g, 3,30 mmol) en DMF (26 ml) se añadió carbonato de potasio (0,91 g, 6,60 mmol, 2,0 equiv.) seguido de **IGN monómero A** (0,97 g, 3,30 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se interrumpió con agua (60 ml) y el sólido se filtró y a continuación se disolvió en DCM/MeOH (20/1, 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El disolvente se eliminó a vacío y el material bruto se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado **3k** (1,3 g, 2,27 mmol, 69 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 2,12 min (procedimiento de 2,5 min). Masa observada (ESI⁺): 574.4 (M+H)⁺.



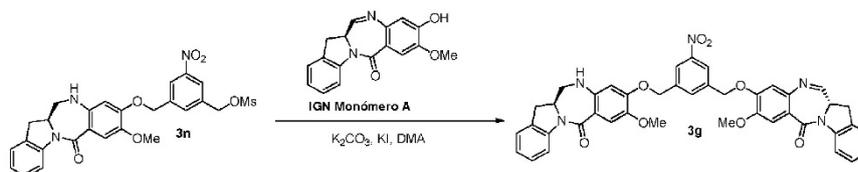
15 **3k** (0,63 g, 1,1 mmol) se disolvió en DCE anhidro (11 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,70 g, 3,3 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con solución de cloruro de amonio sat. (10 ml). Se separaron las capas y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con DCM (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener **3l** (0,58 g, 1,0 mmol, 92 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 20 8,0 min) = 7,797 min (procedimiento de 8,0 min). Masa observada (ESI⁺): 576.3 (M+H)⁺.



Una disolución de **3l** (0,58 g, 1,0 mmol) se disolvió en THF anhidro (5 ml) y se añadió disolución acuosa de ácido clorhídrico 5 M (2,01 ml, 10,07 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción fue apagada con bicarbonato de sodio sat. (5 ml) y las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar un sólido naranja brillante. El sólido resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH) para dar el compuesto **3m** (0,33 g, 0,71 mmol, 71 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 8,0 30 min) = 5,166 min. Masa observada (ESI⁺): 462,1 (M+H)⁺.

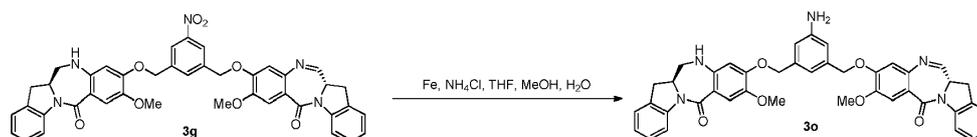


3m (0,1 g, 0,22 mmol) se disolvió en DCM anhidro (1,5 ml) y DMF anhidro (0,7 ml). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron trietilamina (0,12 ml, 0,88 mmol) y anhídrido metanosulfónico (0,08 g, 0,44 mmol). Se agitó la reacción a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (2x20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El compuesto se purificó inicialmente por cromatografía en gel de sílice (DCM/EtOAc) seguido de purificación adicional por RPPHPLC (MeCN/agua) para dar el producto deseado **3n** (0,041 g, 0,076 mmol, 34 % de rendimiento). Masa observada (ESI⁺): 540.3 (M+H)⁺.



Compuesto **3n** (0,041 g, 0,076 mmol) y **IGN monómero A** (0,027 g, 0,091 mmol) se disolvieron en DMA anhidro (0,5 ml). Se añadieron carbonato de potasio (0,012 g, 0,091 mmol) y yoduro de potasio (0,006 g, 0,038 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción. El sólido se filtró y a continuación se redisolvió en DCM (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración, el sólido se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **3g** (0,012 g, 0,016 mmol, 21 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,79 min. Masa observada (ESI⁺): 738,5 (M+H)⁺.

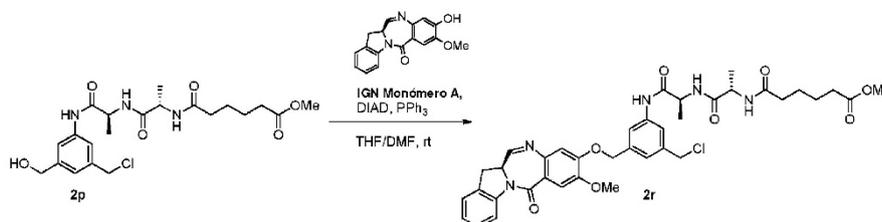
10



Compuesto **3g** (0,017 g, 0,023 mmol) se disolvió en THF anhidro (1 ml), MeOH anhidro (0,5 ml) y agua (0,1 ml). Se agregaron cloruro de amonio (0,012 g, 0,23 mmol, 10,0 equiv.) y hierro (0,006 g, 0,115 mmol, 5,0 equiv.). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se enjuagó con MeOH/DCM al 20 % (10 ml). El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para dar el compuesto **3o** como un sólido blanco (0,012 g, 0,018 mmol, 76 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,84 min. Masa observada (ESI⁺): 708,5 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, notificado como una mezcla de aductos de agua, T = 330K): δ 8,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,36 - 7,08 (m, 4H), 7,09 - 6,95 (m, 2H), 6,76 - 6,64 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,15 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,98 (m, 2H), 4,58 (dt, *J* = 9,9, 4,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 - 3,46 (m, 4H), 3,39 - 3,28 (m, 1H), 2,93 (dd, *J* = 16,8, 4,7 Hz, 1H).

25

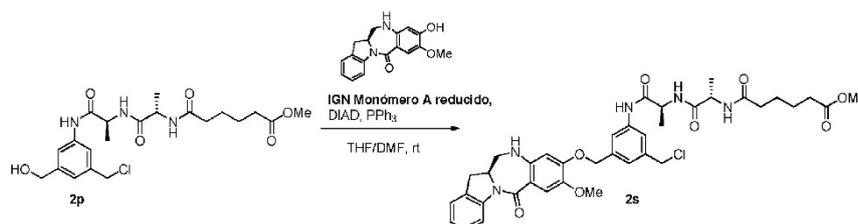
Ejemplo 14.



Compuesto **2p** (0,03 g, 0,066 mmol, 1,0 equiv.) y **IGN monómero A** (0,021 g, 0,072 mmol, 1,1 equiv.) se disolvieron en THF (0,65 ml) y DMF (0,3 ml). Se añadió trifenilfosfina (0,021 g, 0,079 mmol, 1,2 equiv.), seguido de una adición lenta de DIAD (0,015 ml, 0,079 mmol, 1,2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua (~2 ml) para triturar el producto. El precipitado se filtró y el sólido restante se lavó con agua. El residuo crudo se purificó por RPHPLC (columna C18, MeCN/agua, gradiente, 40 % a 60 %) para dar el compuesto **2r** como un sólido blanco esponjoso (0,015 g, 0,02 mmol, 31 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,62 min. Masa observada (ESI⁺) = 732,9 (M+H)⁺.

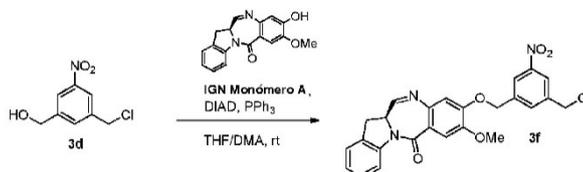
35

Ejemplo 15.



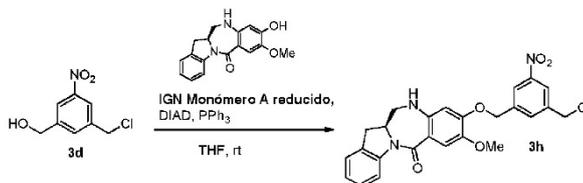
Compuesto **2p** (0,03 g, 0,066 mmol, 1,0 equiv.) y **IGN monómero A** reducido (0,02 g, 0,072 mmol, 1,1 equiv.) se disolvieron en THF (0,66 ml) y DMF (0,1 ml). Se añadió trifenilfosfina (0,021 g, 0,079 mmol, 1,2 equiv.), seguido de una adición lenta de DIAD (0,015 ml, 0,079 mmol, 1,2 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con agua (x2). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por RPHPLC (columna C18, MeCN/agua, gradiente, 40 % a 65 %) para producir **2s** como un sólido blanco esponjoso (0,017 g, 0,02 mmol, 35 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,71 min. Masa observada (ESI⁺) = 735,4 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 16.



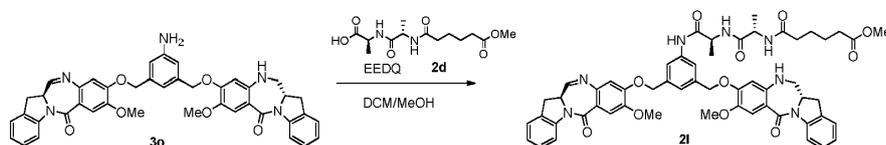
Compuesto **3d** (0,03 g, 0,149 mmol, 1,0 equiv.) y **IGN monómero A** (0,046 g, 0,156 mmol, 1,05 equiv.) se disolvieron en THF (1,5 ml) y DMF (0,3 ml). Se añadió trifenilfosfina (0,047 g, 0,179 mmol, 1,2 equiv.), seguido de una adición lenta de DIAD (0,032 ml, 0,164 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua (~2 ml) para triturar el producto. El precipitado se filtró y el sólido restante se lavó con agua. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para dar el compuesto **3f** como un sólido blanco amarillo (0,013 g, 0,027 mmol, 18 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,80 min. Masa observada (ESI⁺) = 478,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 17.



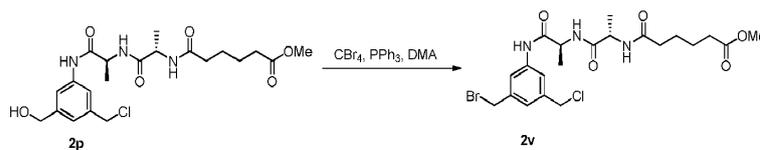
Compuesto **3d** (0,03 g, 0,149 mmol, 1,0 equiv.) y **IGN monómero A reducido** (0,046 g, 0,156 mmol, 1,05 equiv.) se disolvieron en THF (1,5 ml). Se añadió trifenilfosfina (0,047 g, 0,179 mmol, 1,2 equiv.), seguido de una adición lenta de DIAD (0,032 ml, 0,164 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se coevaporó con tolueno (2x). El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc) para dar el compuesto **3h** como un sólido amarillo anaranjado (0,055 g, 0,115 mmol, 77 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,90 min. Masa observada (ESI⁺) = 480,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 18.

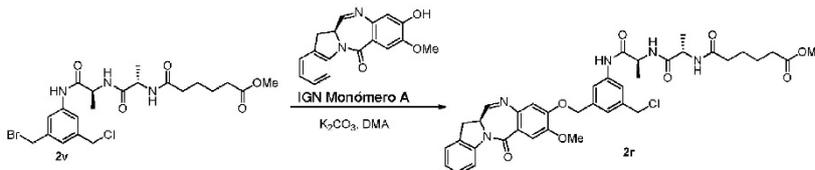


A una disolución de **2d** (0,024 g, 0,078 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió EEDQ (0,019 g, 0,078 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió MeOH (0,1 ml), seguido de una disolución de **3o** (0,05 g, 0,071 mmol) en DCM (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas o hasta la finalización del material de partida. La reacción se concentró para formar un precipitado blanco al que se añadió MTBE (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido se filtró para dar el compuesto **2l** que a continuación se purificó por RPHPLC (columna C18, MeCN/agua) para dar **2l** (0,023 g, 0,023 mmol, 33 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,75 min. Masa observada (ESI⁺) = 993,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 19.



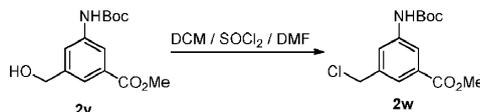
A una disolución de **2p** (0,05 g, 0,110 mmol, 1,0 equiv.) en DMA (1 ml), se agregó tetrabromuro de carbono (0,044 g, 0,132 mmol, 1,2 equiv.) seguido de trifetilfosfina (0,043 g, 0,164 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente para dar un sólido blanco que se trituró con MTBE y se filtró el sólido para dar el compuesto **2v**. (0,03 g, 0,058 mmol, 57 % de rendimiento, 52 % de pureza), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,59 min. Masa observada (ESI⁺) = 518,2 (M+H)⁺.



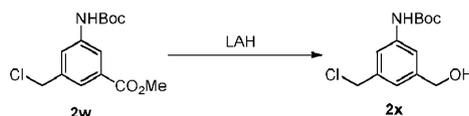
A una disolución de **2v** (0,03 g, 0,043 mmol, 1,0 equiv.) en DMA (0,5 ml) se añadió carbonato de potasio (0,012 g, 0,087 mmol, 2,0 equiv.) seguido de **IGN monómero A** (0,013 g, 0,046 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 4 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y el sólido se filtró. El sólido se disolvió en DCM/MeOH (9/1, 2 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la eliminación del disolvente, el producto bruto se purificó por RPHPLC (columna C18, MeCN/agua) para dar **2r** (0,011 g, 0,015 mmol, 35 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,62 min. Masa observada (ESI⁺) = 733,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

20



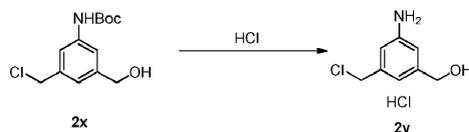
A una mezcla de compuesto **2v** (14,7 g, 0,052 mol, 1,0 equiv., preparado como se describe en la bibliografía, véase: Beilstein J. Org. Chem. 2014, 10, 535-543) en DCM y (100 ml) DMF (1 ml), se cargó con SOCl₂ (12,6 g, 0,104 mol, 2,0 equiv.) en una porción. La disolución resultante se agitó a 35 °C durante la noche dando como resultado una suspensión espesa de color tostado. La suspensión se filtró y el sólido se secó para dar 7,5 g como un sólido blanquecino. La RMN reveló la escisión del grupo protector de Boc. El filtrado oscuro se cargó con carbonato de sodio sólido (10,6 g, 0,1 mol) seguido de tamponamiento a pH ~6-7 por adición adicional de bicarbonato de sodio. Se añadió a la disolución resultante Boc₂O (12,7 g, 0,058 mol, 1,1 equiv.) y se agitó durante 0,5 h. El sólido filtrado (7,5 g) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la adición de Boc₂O (6,5 g, 0,030 mol, 1,7 equiv.) (pH~ 6) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se asentó. Se añadió bicarbonato de sodio (10 ml) para alcanzar un pH de 6-7. Se añadió Boc₂O adicional (9,3 g, 42,6 mmol) y DMAP (0,2 g, 1,63 mmol) y se continuó agitando durante la noche. La reacción oscura se filtró para eliminar algo de precipitado. La capa de DCM se lavó con 1 N HCl para eliminar el producto sin Boc, que se basificó y se extrajo con DCM y se recuperaron 3,0 g de un sólido crujiente incoloro (producto sin Boc). La capa de DCM se lavó con salmuera y se concentró hasta un granizado oscuro. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para dar **2w** como un sólido marrón pálido (9,5 g, 0,031 mmol, 62 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 6,60 (s, 1H, NH), 4,58 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).



40

Una disolución de LAH/THF (0,6 M, 60 ml, 1,15 equiv.) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se enfrió a -65 °C con un baño de hielo seco con acetona. Se añadió compuesto **2w** (9,3 g, 0,031 mol, 1,0 equiv.) lentamente en porciones (Ti ~-60 °C) dando como resultado una suspensión de color marrón amarillo que se agitó durante 4 h. La reacción se detuvo con agua (1,3 ml), NaOH al 15 % (1,3 ml) y agua (4 ml) y se agitó durante 20 minutos (Ti ~5 °C). La reacción se filtró y se enjuagó con acetato de etilo (-90 ml). El filtrado se lavó con salmuera

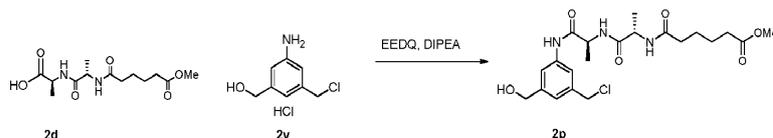
y se concentró para producir **2x** (8,0 g, 0,029 mol, 93 % de rendimiento) como aceite marrón. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,60 (s, 1H, NH), 4,75 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 1,53 (s, 9H).



5

Se disolvió compuesto **2x** (8,0 g, 0,029 mol, 1,0 equiv.) en DCM (20 ml) y se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió 4 N HCl/dioxano (15 ml, 1,5 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se concentró y el disolvente se cambió a heptano. La suspensión se filtró, se enjuagó con hexano y se secó en horno (60 °C) para proporcionar **2y** (5,4 g, 0,026 mol, 88 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,45 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,52 (s, 2H).

10



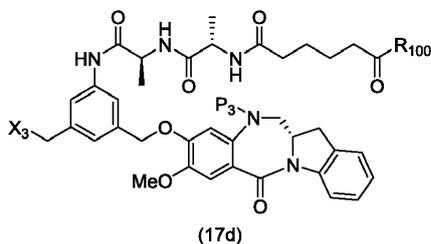
A una disolución de **2d** (0,969 g, 3,20 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (25 ml) se agregó EEDQ (0,79 g, 3,2 mmol, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente. Después de 8 min, se añadió gota a gota una disolución de **2y** (0,5 g, 2,91 mmol, 1,0 equiv.), DIPEA (0,51 ml, 2,91 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (5 ml) durante 1 minuto. La reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio sat. (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta dejar una cantidad mínima de disolvente. El sólido blanco resultante se diluyó en MBTE y se filtró para dar el producto deseado **2p** como un sólido blanco (0,64 g, 1,40 mmol, 48 % de rendimiento). UPLCMS (procedimiento de 2,5 min) = 1,30 min. Masa observada (ESI^+) = 456,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

20

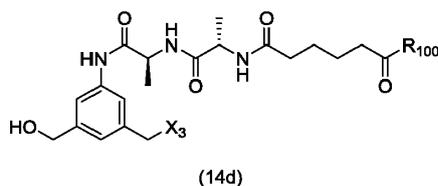
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (17d):

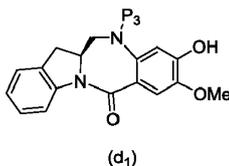


5

- o una sal del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14d),



- 10 con un compuesto monomérico de fórmula (d₁),



donde X₃ es -Cl; P₃ es H o un grupo protector de amina; y R₁₀₀ es (C₁-C₃)alcoxi.

15

2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (14d) se hace reaccionar con un monómero de fórmula (d₁) en presencia de un agente activador de alcohol y un azodicarboxilato.

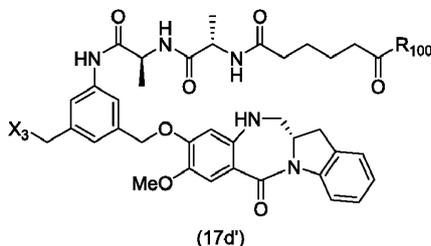
3. El procedimiento de la reivindicación 2, donde el agente activador de alcohol es trifenilfosfina.

20

4. El procedimiento de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde el azodicarboxilato se selecciona de entre el grupo que consiste en: azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) y azodicarboxilato de ditertbutilo (DTAD).

25

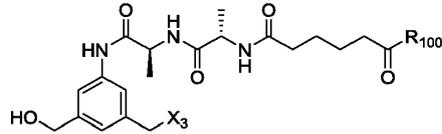
5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto de fórmula (14d) se hace reaccionar con el compuesto monomérico de fórmula (d₁), donde P₃ es H, para formar un compuesto de fórmula (17d')



30

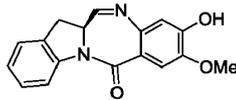
6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde P₃ es un grupo protector de amina y el procedimiento comprende además la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17d) con un reactivo desprotector de amina para formar un compuesto de fórmula (17d')

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14d):



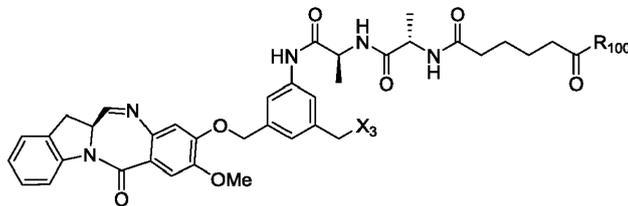
(14d)

5 o una sal del mismo, con un compuesto monomérico de fórmula (a1),



(a1)

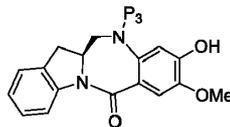
para formar un compuesto de fórmula (16d):



(16d)

10 o una sal del mismo; y

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (16d) con un monómero reducido de fórmula (d1):

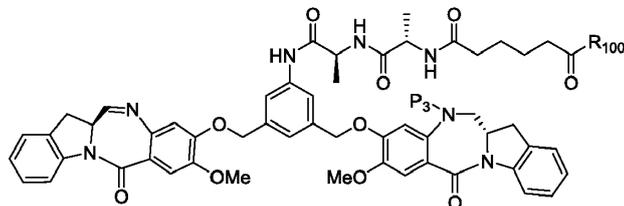


(d1)

15 para formar un compuesto de fórmula (18d), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X3 es -Cl; P1 es un grupo protector de alcohol; P3 es H o un grupo protector de amina; y R100 es (C1-C3)alcoxi.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (18d),

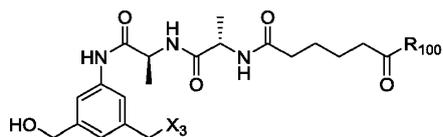
20



(18d)

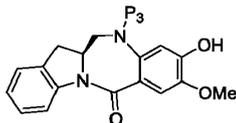
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho procedimiento comprende los pasos de:

25 (1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14d):



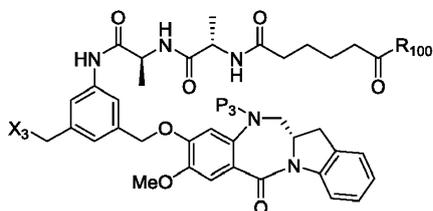
(14d)

o una sal del mismo, con un compuesto monomérico reducido de fórmula (d₁),



(d₁)

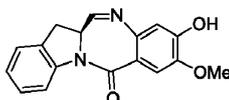
5 para formar un compuesto de fórmula (17d):



(17d)

o una sal del mismo; y

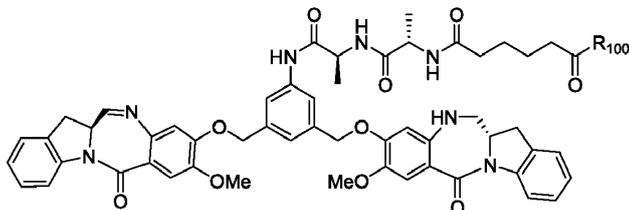
10 (2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17d) con un monómero de fórmula (a₁):



(a₁)

para formar un compuesto de fórmula (18d), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X₃ es -Cl; P₁ es un grupo protector de alcohol; P₃ es H o un grupo protector de amina; y R₁₀₀ es (C₁-C₃)alcoxi.

12. El procedimiento de la reivindicación 7, 8, 9 u 11, donde el compuesto de fórmula (17d) se hace reaccionar con el monómero de fórmula (a₁), donde P₃ es H, para formar un compuesto de fórmula (ld'):

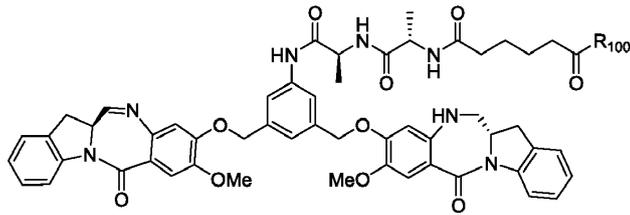


(ld')

20

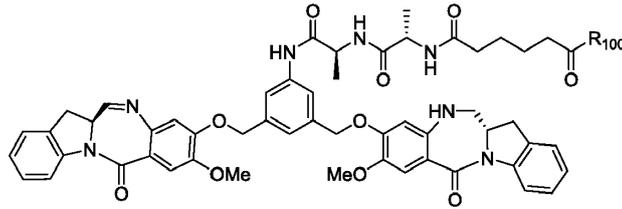
13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 7-11, donde P₃ es un grupo protector de amina y el compuesto de fórmula (18d) se hace reaccionar adicionalmente con un reactivo desprotector de amina para formar un compuesto de fórmula (ld'):

25



(Id')

14. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Id'),



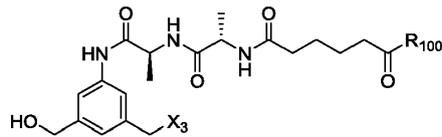
(Id')

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho procedimiento comprende los pasos de:

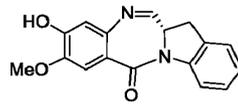
(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14d):

10



(14d)

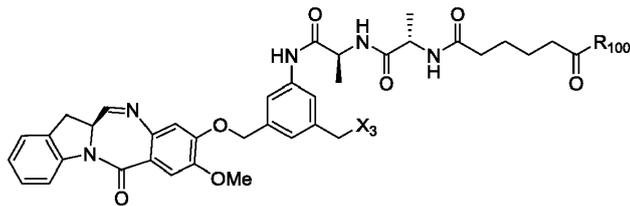
o una sal del mismo, con un compuesto monomérico de fórmula (a1),



(a1)

15

para formar un compuesto de fórmula (16d):

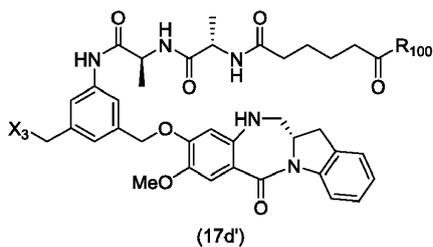


(16d)

20

o una sal del mismo;

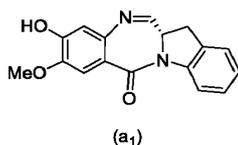
(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (16d) con un agente reductor de imina para formar un compuesto de fórmula (17d):



o una sal del mismo; y

(3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17d') con un monómero de fórmula (a₁):

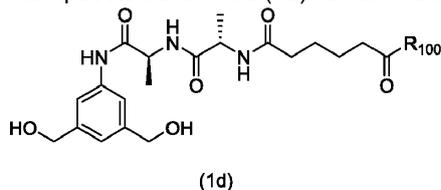
5



para formar el compuesto de fórmula (1d'); donde X₃ es -Cl; P₁ es un grupo protector de alcohol; y R₁₀₀ es (C₁-C₃)alcoxi.

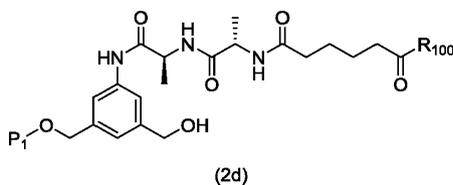
10 15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 10 a 14, donde el compuesto de fórmula (14d) o una sal del mismo se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

(1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1d) con un reactivo protector de alcohol



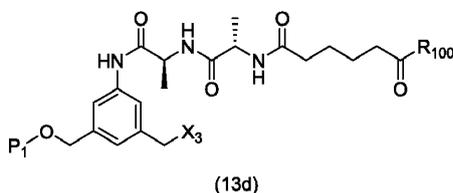
15

para formar un compuesto de fórmula (2d):



20

(2) hacer reaccionar un reactivo de cloración con el compuesto de fórmula (2d) para formar un compuesto, un compuesto de fórmula (13d),



25

o una sal del mismo;

(3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (13d) con un reactivo desprotector de alcohol para formar el compuesto de fórmula (14d) o una sal del mismo.

16.

El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde R₁₀₀ es metoxi.

30

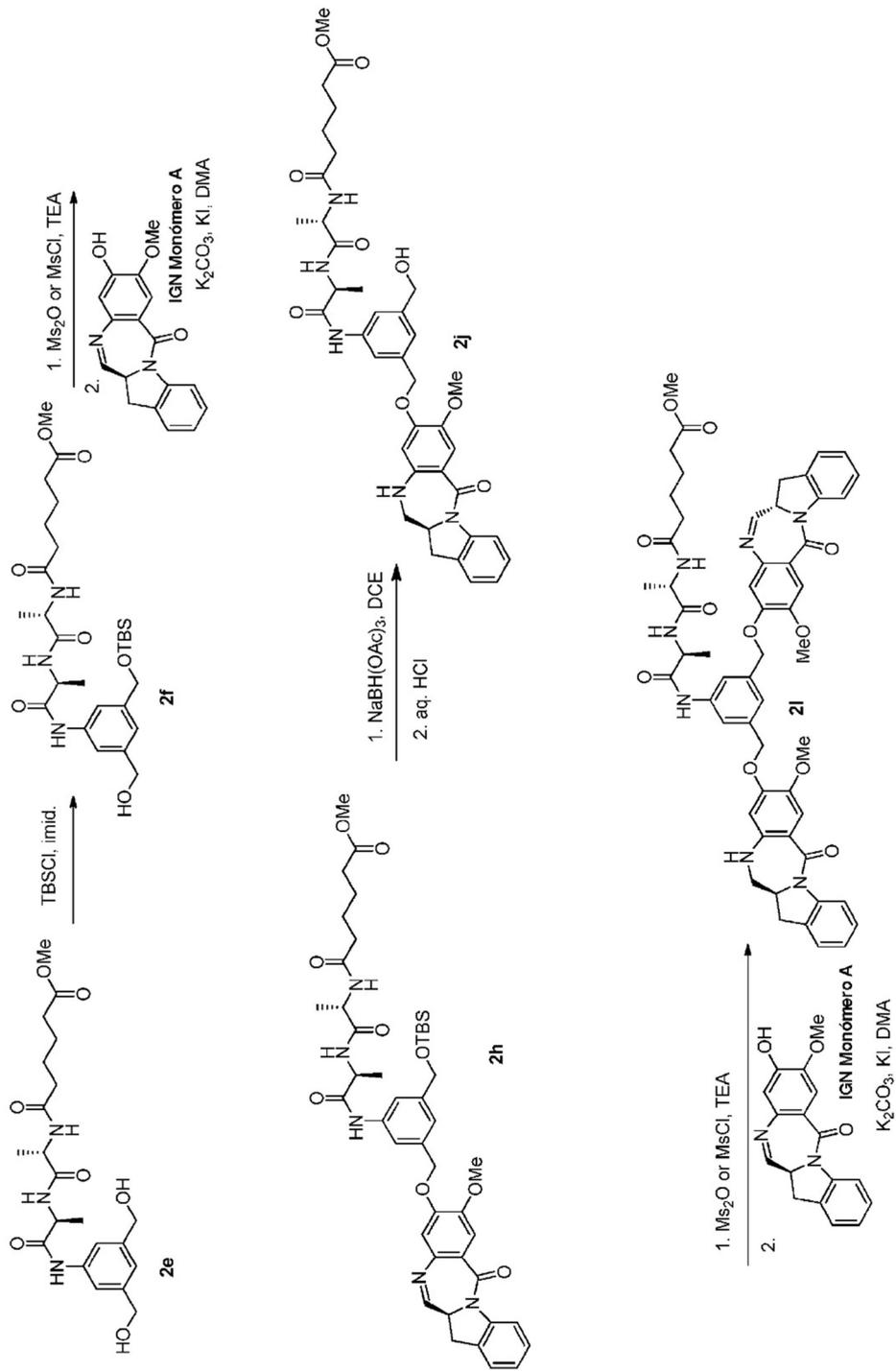


FIG. 1

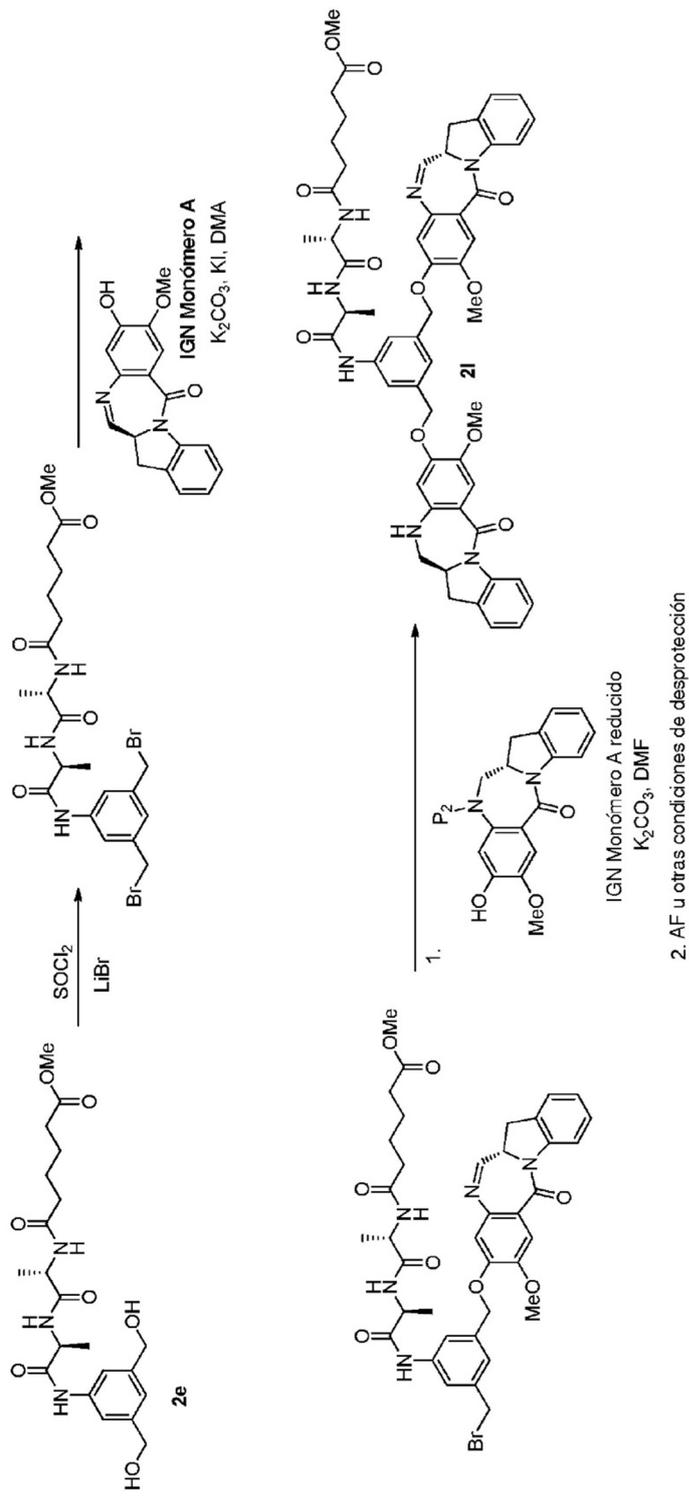


FIG. 3

2. AF u otras condiciones de desprotección

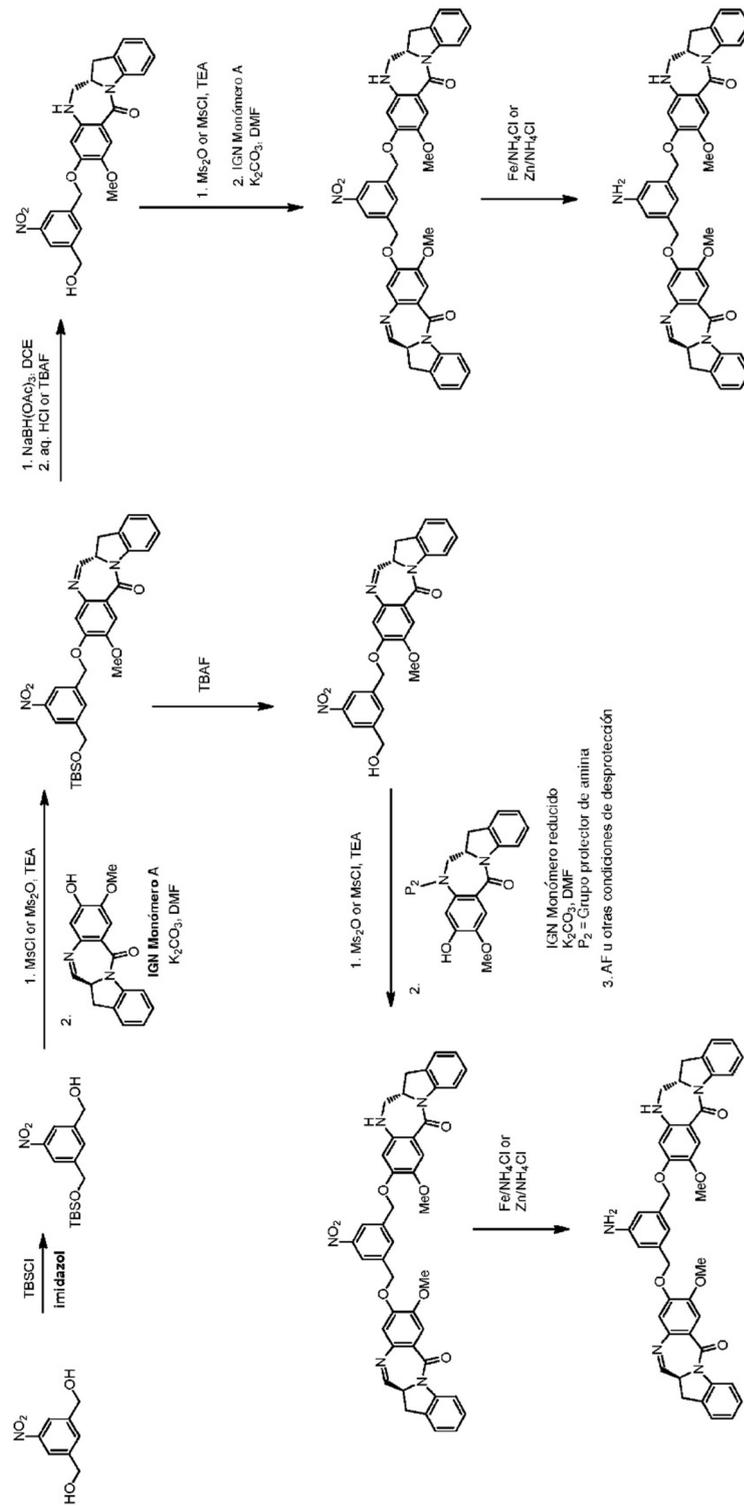


FIG. 4

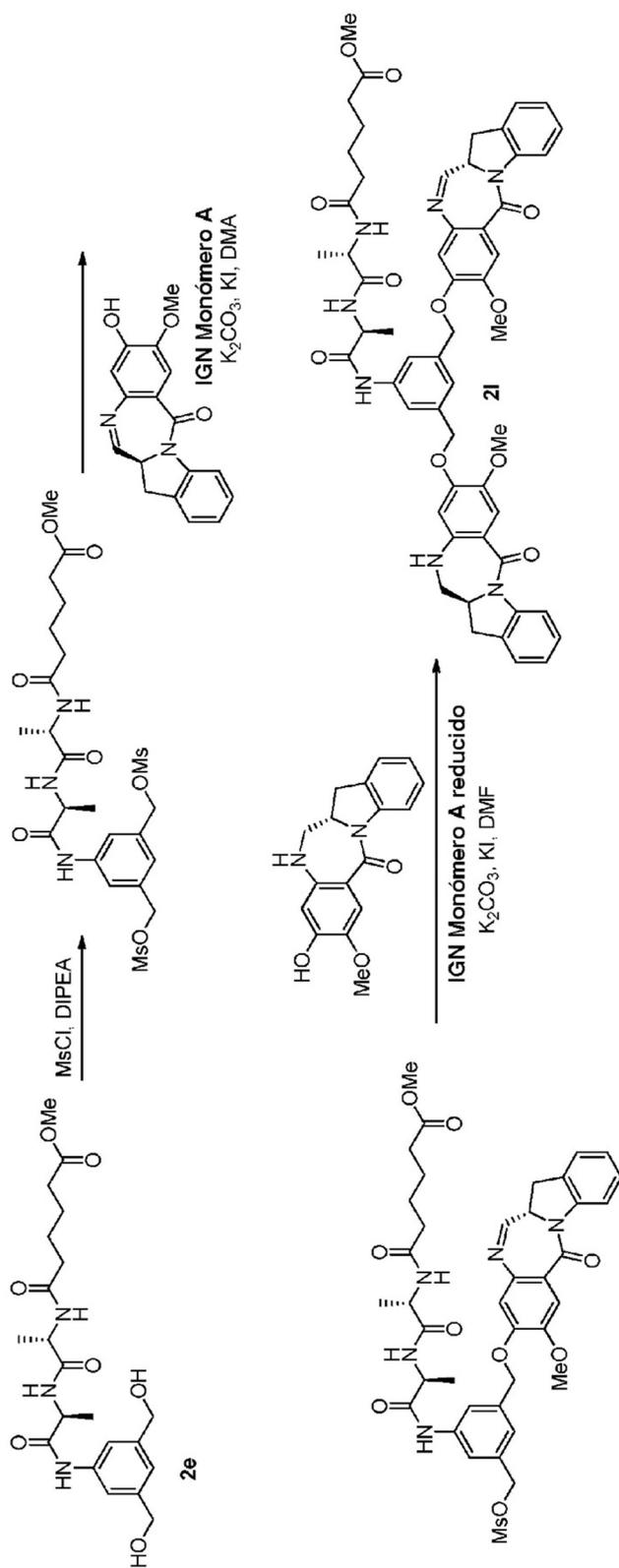


FIG. 5

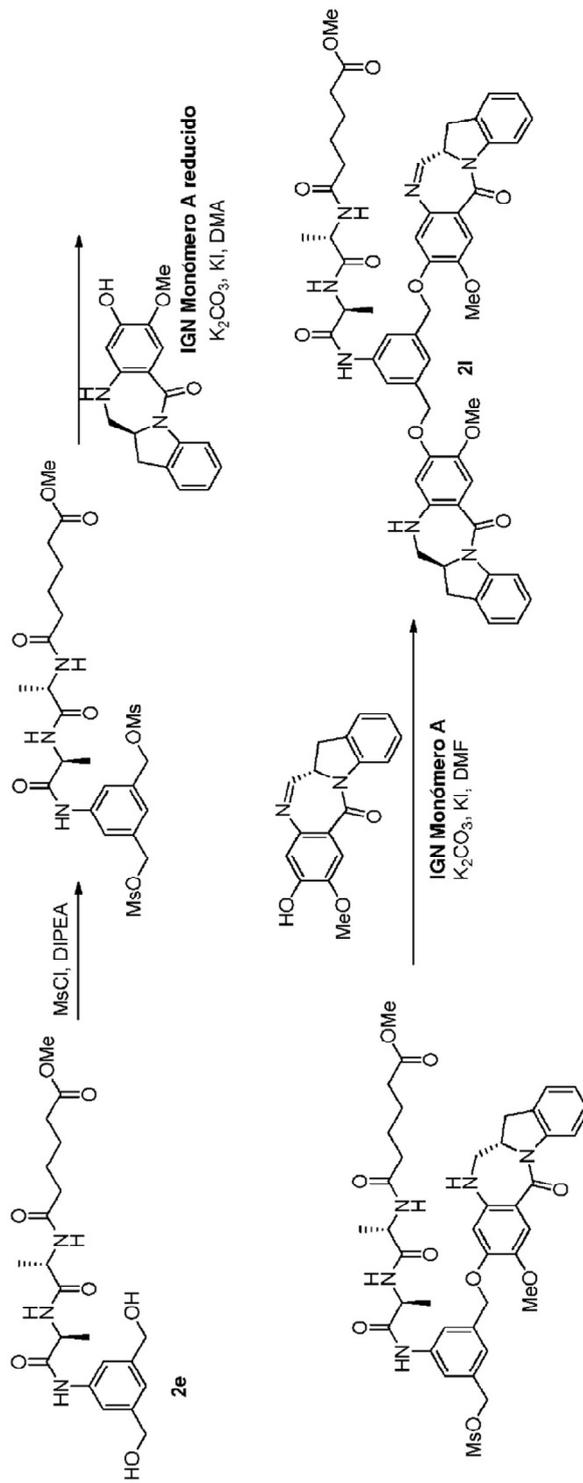


FIG. 6

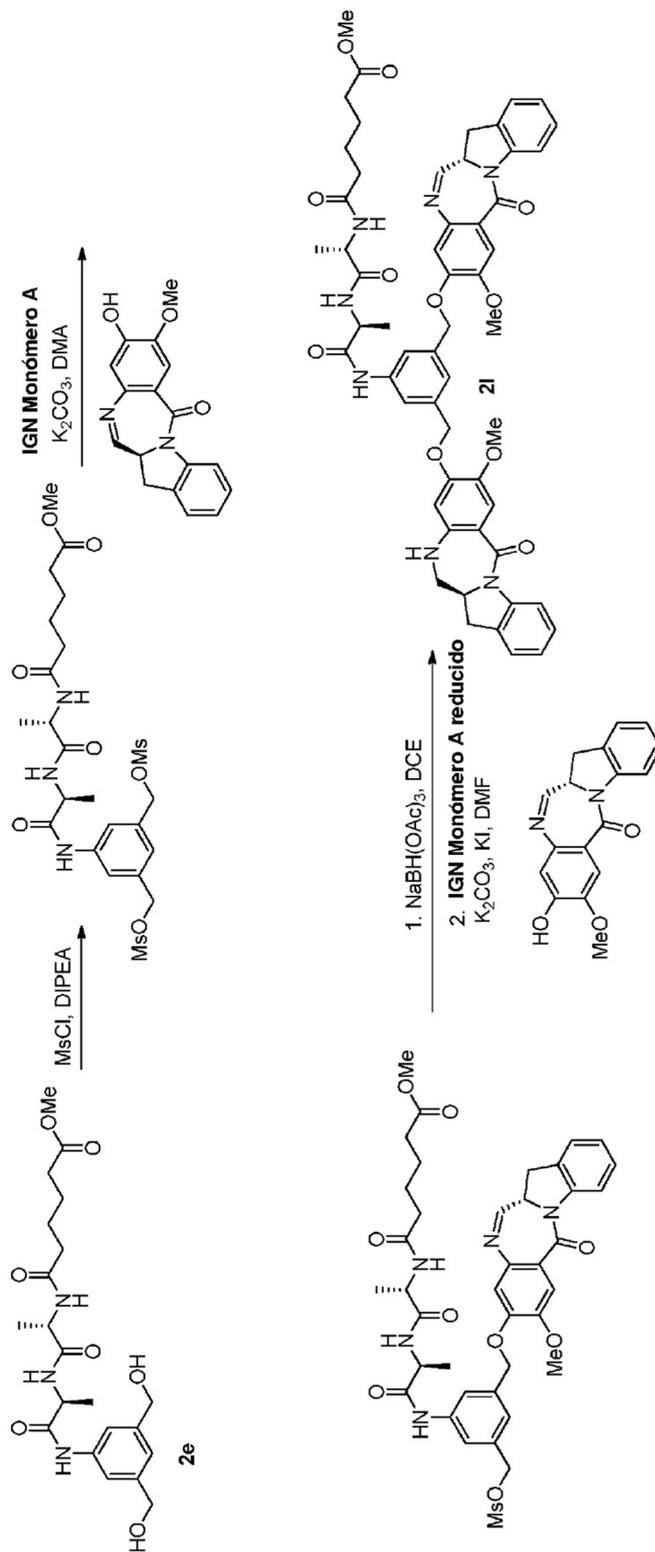


FIG. 7

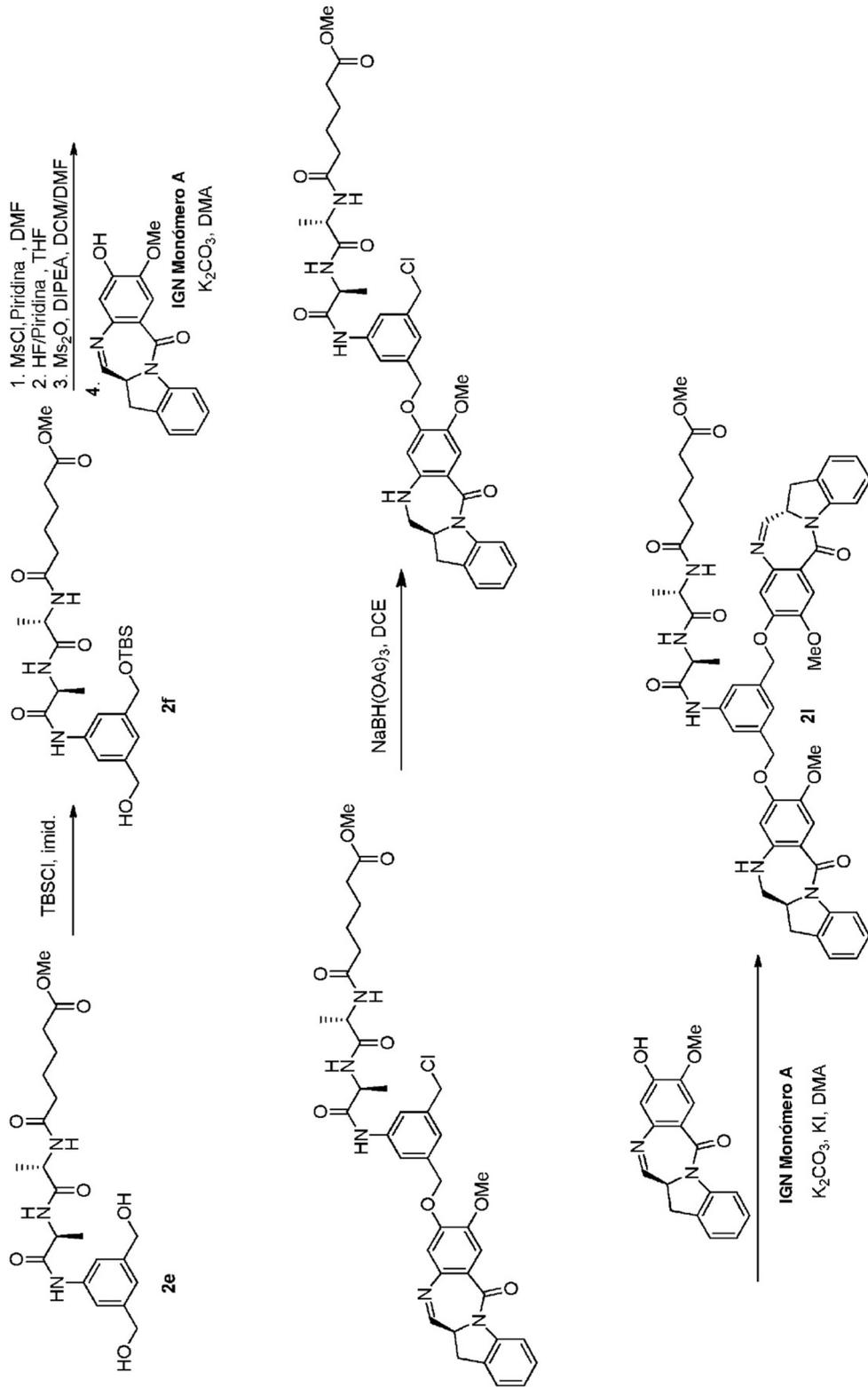


FIG. 8

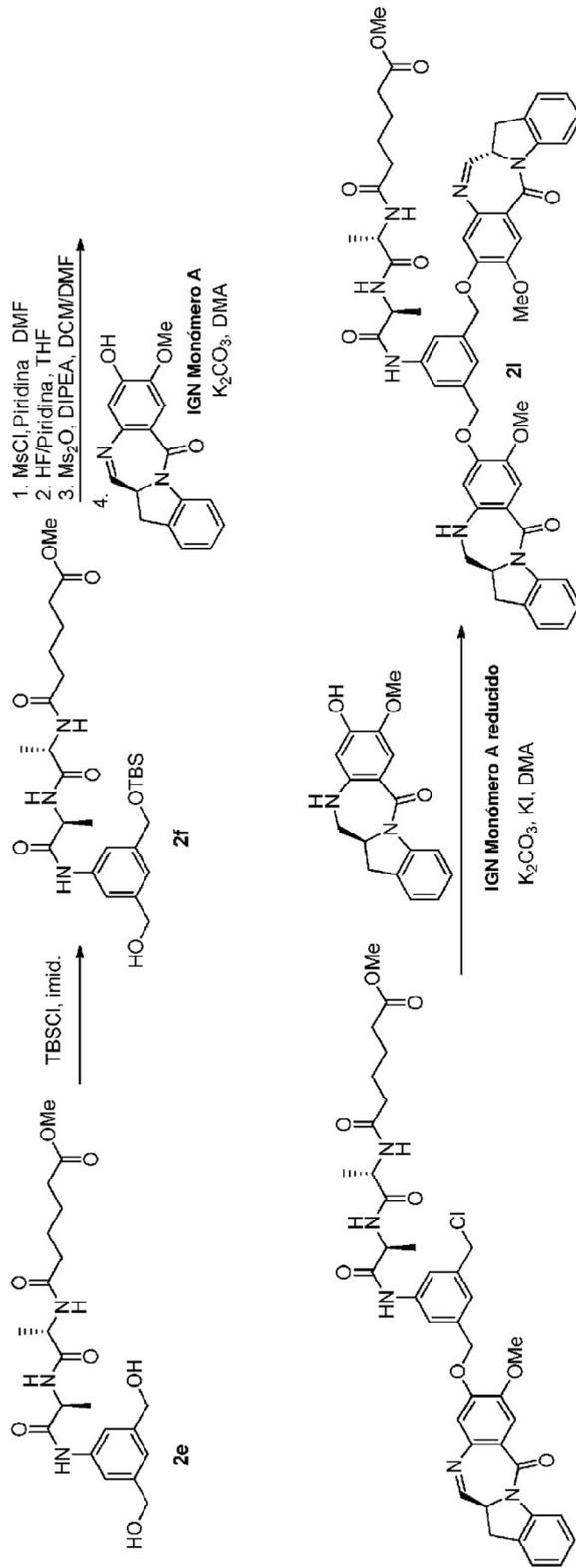


FIG. 9

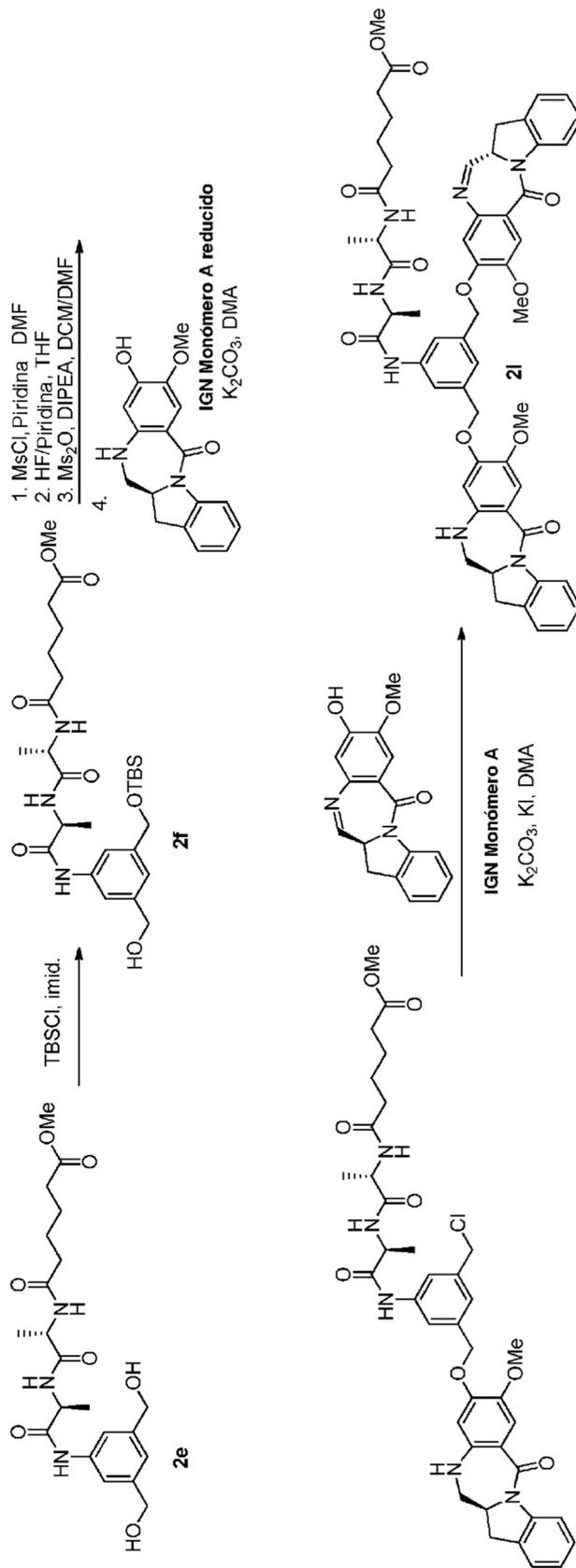


FIG. 10

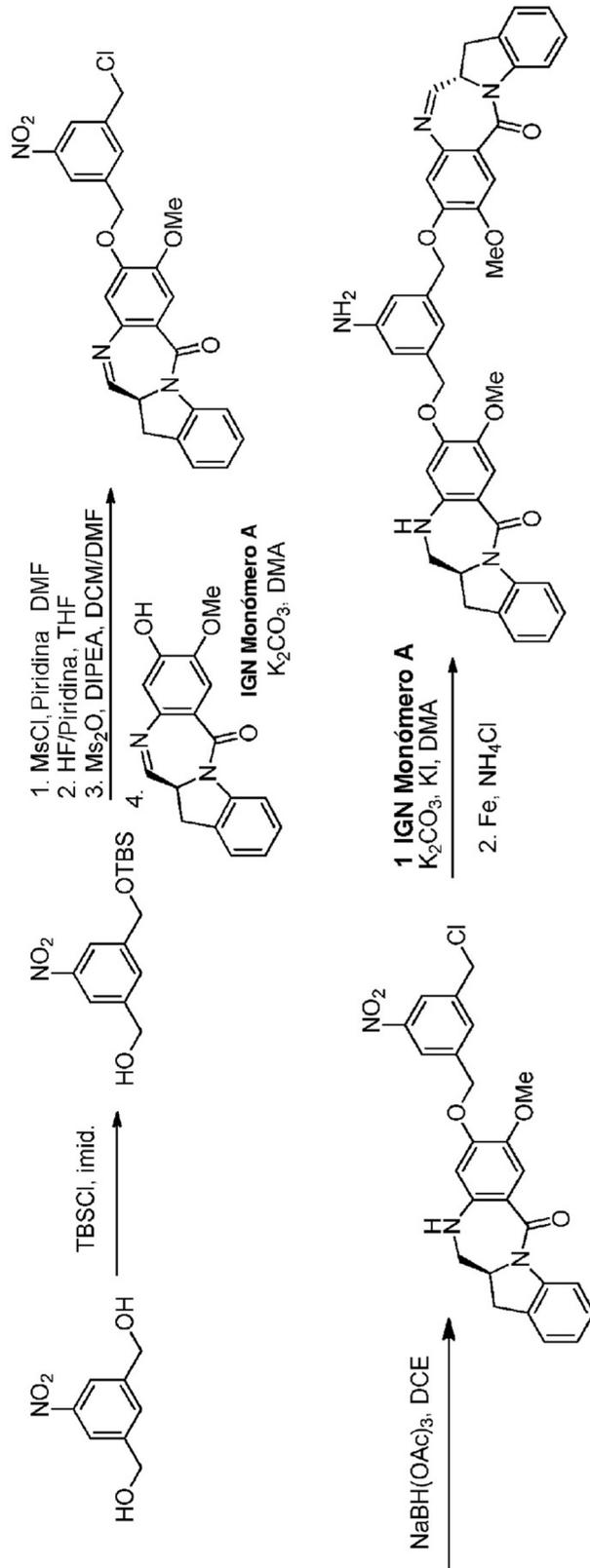


FIG. 11

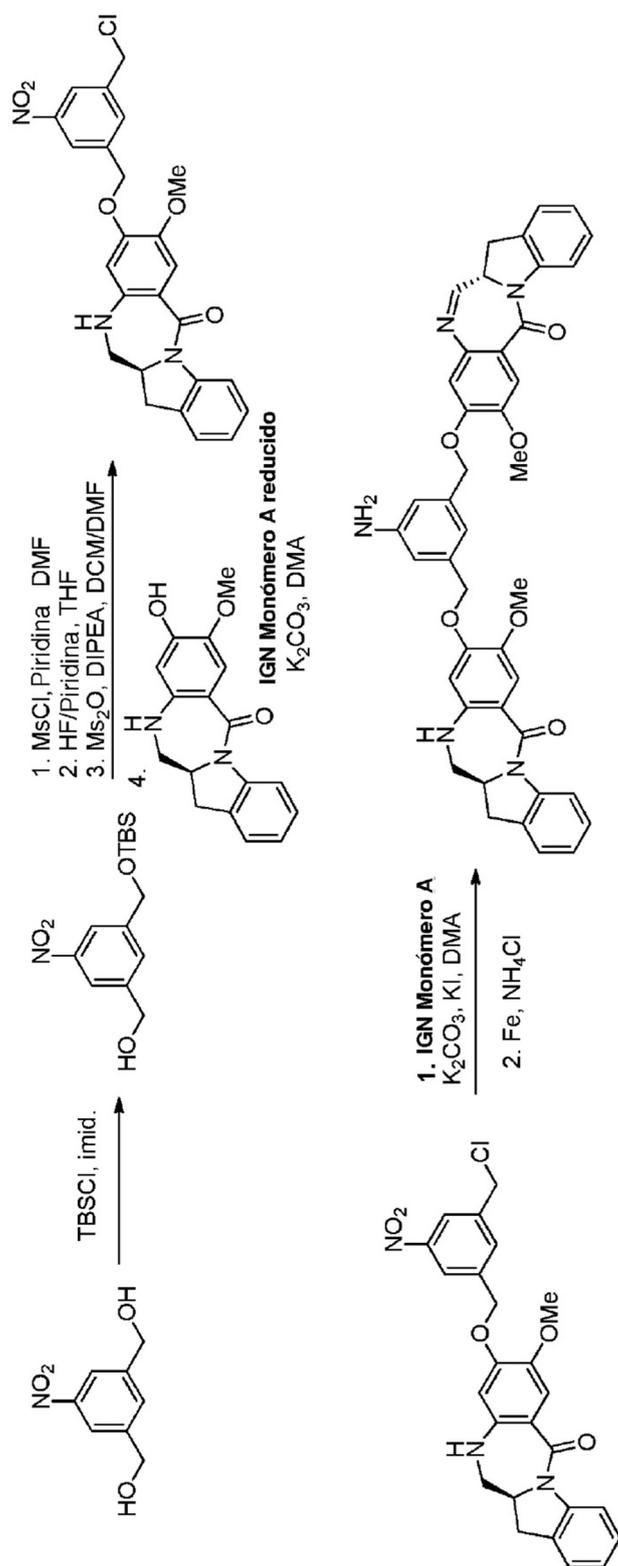


FIG. 12

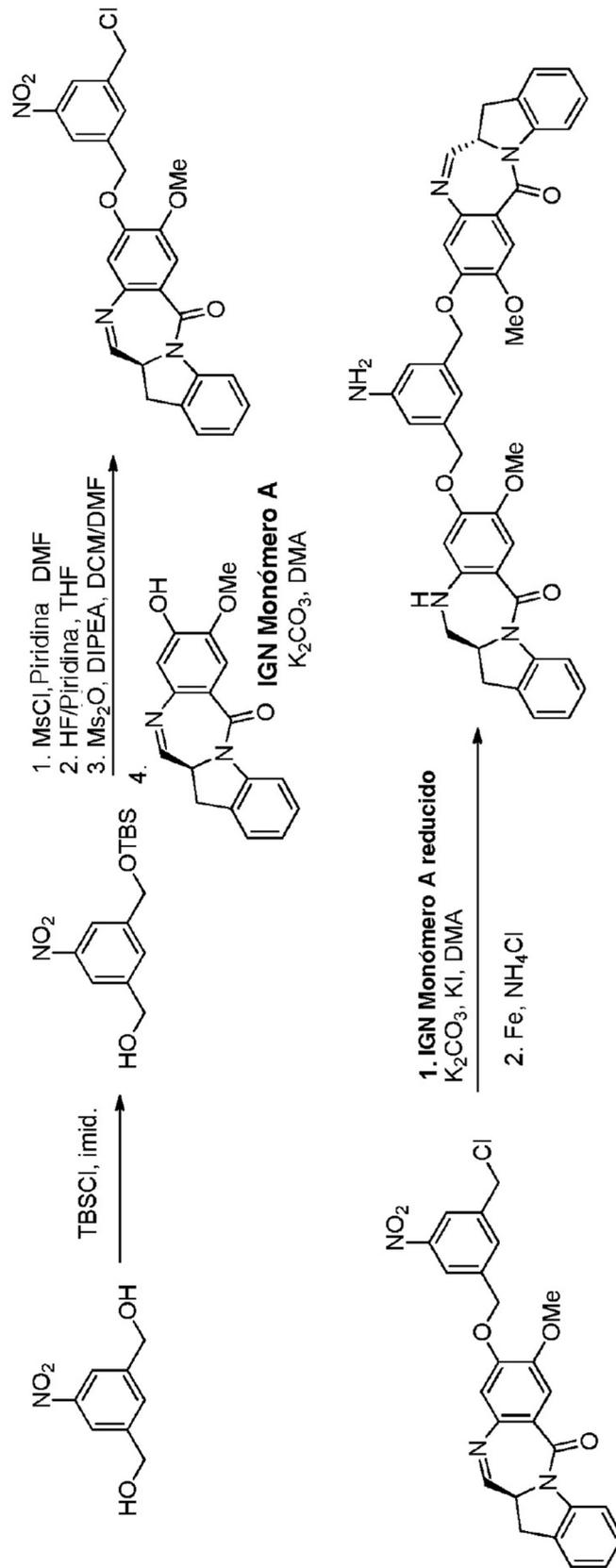


FIG. 13